

**KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG
ZU KLINIK UND PROGNOSE DER
CHRONISCHEN LYMPHATISCHEN
LEUKAEMIE**

Johann R. Helmbrecht

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München - Schwabing
Chefarzt: Prof. Dr. H. Begemann

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG ZU KLINIK UND PROGNOSE
DER CHRONISCHEN LYMPHATISCHEN LEUKAEMIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Johann R. Helmbrecht

aus

Bogen/Ndb.

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. H. Begemann

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

26. 4. 1977



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methoden	2
C. Ergebnisse	6
I Alters- und Geschlechtsverteilung	6
II Anamnestische Angaben	10
III Objektive Befunde bei Diagnosestellung	14
IV Krankheitsdynamik	28
V Therapeutische Beeinflußbarkeit	51
hämatologischer Parameter	
D. Diskussion	62
E. Folgerungen zur Nosologie	88
F. Zusammenfassung	94
G. Literaturverzeichnis	I - VIII

A. EINLEITUNG

Von allen Hämoblastosen und lymphoretikulären Erkrankungen kommt der chronischen Lymphadenose die größte Variabilität zu (4,23,24,78,108).

Anders als bei akuten Leukaemien kann der Spontanverlauf zwischen 3 Wochen und 20 Jahren (8,43) schwanken.

Die Therapie wird in der Regel diskontinuierlich gegen ein bedrohliches Symptom der Erkrankung eingesetzt (76,89), eine Lebensverlängerung durch Therapie war jedoch bisher statistisch nicht zu sichern (52,111).

Es stellte sich daher angesichts eines reichhaltigen Krankengutes mit über 100 auswertbaren Fällen von chronischer Lymphadenose eine Reihe von katamnestischen Fragen zur Nosologie:

- a) Durch welche gemeinsamen Charakteristika lassen sich die als chronische Lymphadenose subsummierten Erkrankungen zu einer Entität integrieren;
- b) Welche Faktoren bestimmen die Symptomenentwicklung und Prognose;
- c) Läßt sich ein Einfluß von therapeutischen Maßnahmen auf den Verlauf verifizieren.

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG ZU KLINIK UND PROGNOSE
DER CHRONISCHEN LYMPHATISCHEN LEUKAEMIE

B. Material und Methoden

Im Zeitraum vom 1.1.1960 bis zum 31.3.1974 standen der Untersuchung an der I. Medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses München-Schwabing 110 Fälle von chronischer lymphatischer Leukaemie (CLL) zur Verfügung. Bei 66 Patienten wurde die Diagnose erstmals im Krankenhaus München-Schwabing gestellt, die übrigen 44 Patienten kamen zur Überprüfung der Diagnose und weiteren Therapie in die Klinik.

Den Krankengeschichten wurden folgende Daten entnommen, soweit sie dort verfügbar waren:

1. Alter, Geschlecht und Todestag.
2. Anamnestische Daten.

a) Familienanamnese:

In der Familienanamnese bekanntgewordene Erkrankungen an malignen Tumoren, CLL, anderen Blutkrankheiten.

b) Unspezifische Eigenanamnese und Expositionen:

Aus der eigenen unspezifischen Anamnese ohne vermutlichen Zusammenhang fanden Berücksichtigung: Beruf; Wohnort; Kinderkrankheiten, Erkrankungen der Lunge und Pleura, des Herzens, des Magen-Darmtraktes, der Leber mit dem Kardinalsymptom Ikterus, der Nieren, Krankheiten des Zuckerstoffwechsels, des rheumatischen Formenkreises, der Haut sowie Malignome jeder Art.

Aus der Medikamentenanamnese wurde die Einnahme aus folgenden Gruppen verzeichnet: Zytostatika, Analgetika, Schlafmittel, Psychopharmaka, Antibiotika, Hormonpräparate, Cardia.

Darüberhinaus wurde auch nach folgenden exogenen Noxen geforscht:

Nikotin- und Alkoholabusus, Intoxikationen, Transfusionszwischenfälle, Einwirkung von ionisierenden Strahlen.

c) Krankheitsspezifische Vorgeschichte und subjektive Symptomatik:

Aus der CLL-spezifischen Anamnese wurde versucht das Auftreten von Erst- und Zweitsymptomen vor Diagnosestellung zu datieren. Als solche Symptome wurden Phänomene gewertet, von deren Beginn her der Patient sich subjektiv bis zur Diagnosestellung der CLL nicht mehr wohl fühlte und/oder die objektiv der CLL zuzuordnen waren. Spezifische Berücksichtigung fanden: Lymphknotenschwellung mit der Unterteilung nach dem anatomischen Auftreten cervical, axillär, inguinal sowie in allen Stationen; Splenomegalie mit Oberbauchdruckschmerz; Leistungsinsuffizienz und Müdigkeit; Blässe und Herzklopfen; Blutungen ohne adäquates Trauma; häufige Infekte sowie unklare Temperaturen; Gewichtsverlust und Appetitmangel; starke Schweißneigung; Knochen und Gelenkschmerzen; abdominelle Schmerzen.

Daneben ließen sich Symptome finden, die zur zeitlichen Festlegung des Anamnesenbeginns nicht geeignet schienen, da sie, für sich genommen, zu große Vieldeutigkeit boten:

Übelkeit; Diarrhoe; Obstipation; Pruritus, Kopfschmerzen; nervöse und psychische Veränderungen; Seh-; Sensibilitäts-; Potenz- und Periodenstörungen.

3. Erhebungen bei klinischer Erstbefundung

a) Klinischer Befund:

In der Ausarbeitung des klinischen Befundes bei Diagnosestellung fanden an somatischen Befunden die Lymphknotenvergrößerung und die Milzgröße besondere Berücksichtigung.

Die Lymphknoten wurden nach der üblichen Einteilung behandelt:

Keine Lymphome tastbar, Befall von 1, 2, 3 oder 4 Regionen mit der Beschreibung der anatomischen Lokalisation oberhalb und/oder unterhalb des Zwerchfells; als letzte Gruppe folgte der Befall in allen Stationen.

Die Milzgröße wurde in folgenden Kategorien beurteilt:

Nicht tastbar; bis zum Nabel reichend; über den Nabel bis ins kleine Becken reichend.

b) Laborbefunde

Aus der großen Zahl der hämatologischen Laborparameter interessierte uns insbesondere der Hämoglobinwert, die Erythrozytenzahl, die Lymphozyten-, Granulozyten-, Thrombozyten- und Retikulozytenzahl. Meist wurde die cytochemische Reaktion der Lymphozyten in der PAS-Färbung wiedergegeben. Hierbei handelt es sich um die von MERKER (65) angegebene Methode der Perjod-Schiff-säure (PAS) Färbung des Glykogens. Nach MITUS (67) werden 3 Aktivitätsstufen unterschieden, neben

einem maximalen Prozentsatz positiver Zellen von 100, ergibt sich so maximal ein Index von 300. Als oberster Normalwert wurde ein Index von 60 gefunden (4).

Zur weiteren Charakterisierung des humoralen Bildes wurden das Gesamteiweiß in g%, der absolute γ -Globulingehalt in g%, die Immunelektrophorese, die quantitative Immunglobulinbestimmung, Serum-Eisen, Serum-Kupfer, Bilirubin, Harnsäure, LDH, Blutzuckerspiegel und Blutgruppe herangezogen.

Die Auswertung der Sternalpunktate umfaßte Angaben über die relative Lymphozytenzahl im Mark, die Erythropoese, die quantitative Granulopoese sowie über die Thrombozytopoese.

C. ERGEBNISSE

I. Alters- und Geschlechtsverteilung

1. Geschlecht:

Von den 110 Fällen, die der Untersuchung zugrunde liegen, waren 60 männliche und 50 weibliche Patienten. Das Geschlechtsverhältnis betrug somit $m : w = 1,2 : 1$, war also nur wenig zur Seite der männlichen Erkrankten verschoben.

2. Altersverteilung bei Anamnesenbeginn:

Bei 76 Patienten konnte mit hinreichender Genauigkeit der Anamnesenbeginn festgelegt werden; hierbei wurden die 21 Fälle, bei denen die Diagnose als Zufallsbefund bei Routineblutbildkontrollen gestellt wurde, und die bis zu diesem Zeitpunkt keine subjektiven Beschwerden aufwiesen, nicht berücksichtigt. Abb. 1 gibt die Altersverteilung bei Anamnesenbeginn, aufgetrennt nach Geschlecht, wieder. Es ist zu ersehen, daß der Gipfel des Erkrankungsbeginns zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr lag, wo bei 23,7 % der Patienten die ersten sicheren Anzeichen einer CLL bemerkt wurden. In der Zeit vom 55. - 70. Lebensjahr erkrankten mit 55,4 % mehr als die Hälfte unseres Krankengutes an CLL. Der errechnete Mittelwert lag bei 60,4 Jahren, der Medianwert, also die Zeit in der 50 % der Patienten Symptome einer CLL aufwiesen, bei 61,2 Jahren.

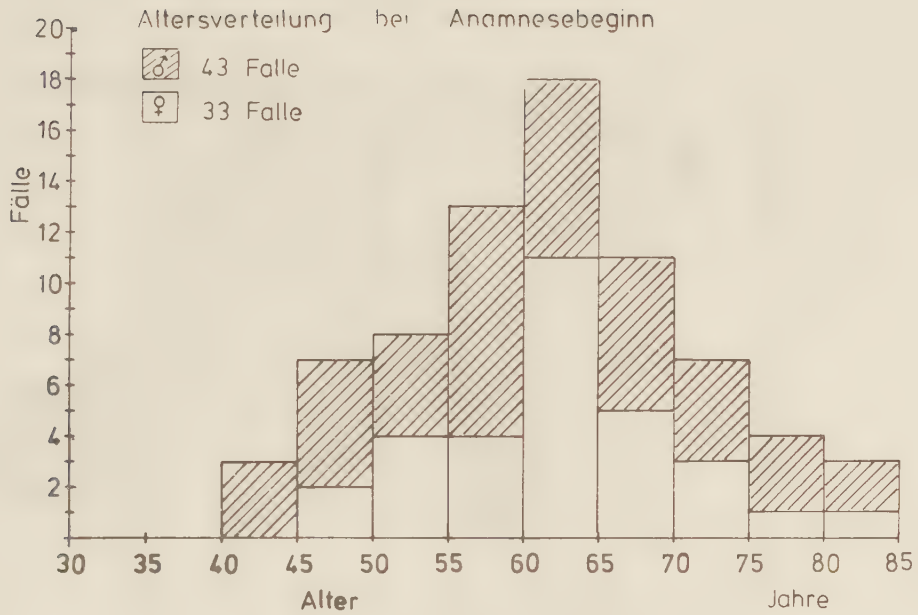


Abb. 1

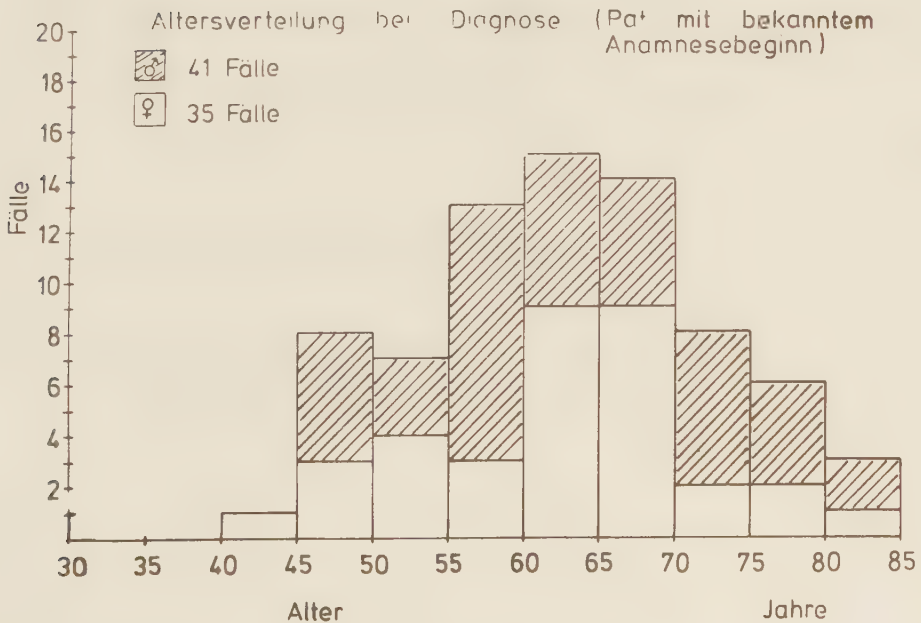


Abb. 2

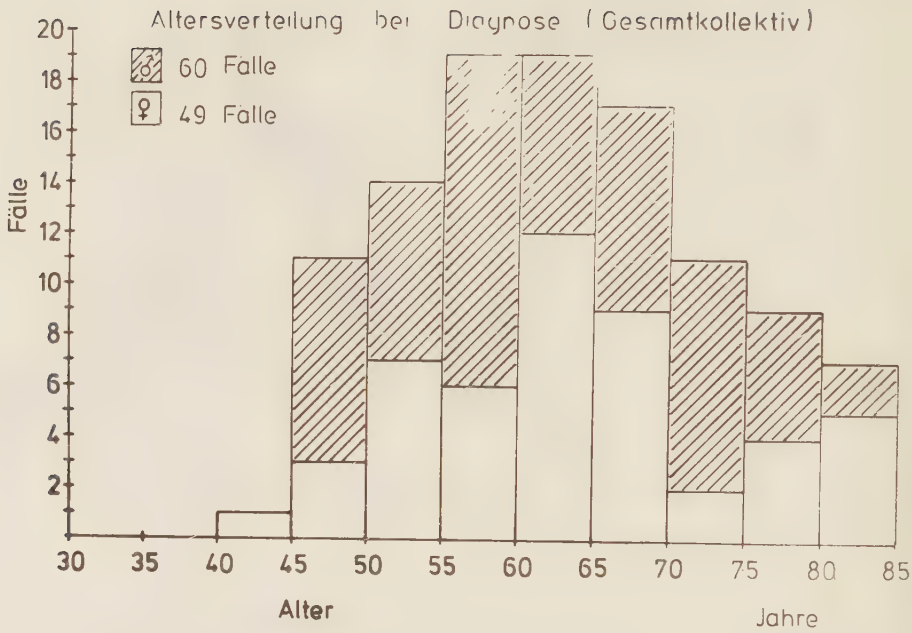


Abb. 3

5. Altersverteilung bei Diagnosestellung:

In Abb. 2 erfolgte die graphische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung bei dem gleichen Patientenkollektiv wie unter I.2. bei Diagnosestellung. Auch hier lag die größte Häufigkeit im Bereich von 55 - 70 Jahren mit dem Maximum im 60. - 65. Lebensjahr. Die Diagnose wurde bei den männlichen Erkrankten um eine 5-Jahresperiode früher gestellt als bei den Frauen. Der Mittelwert* für das Alter bei Diagnosestellung lag bei diesem Kollektiv bei 61,9 Jahren, der Medianwert** bei 62,5 Jahren. Die Latenzzeit zwischen Anamnesenbeginn und Diagnosestellung errechnete sich damit auf 18 Monate für die Mittelwerte und 16 Monate für die Medianwerte.

In der Abb. 3 wurde die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Diagnosestellung für 109 Patienten aufgestellt. Im wesentlichen zeigte sich auch für die größere Gruppe das für die kleinere Auswahlgruppe von 76 Patienten beschriebene Bild. Für die Gesamtpopulation errechnete sich der Mittelwert für das Alter bei Diagnosestellung auf 63,3 Jahre, der Medianwert auf 62,4 Jahre.

* Mittelwert bedeutet das arithmetische Mittel;
(i.e. die Summe der Werte der Einzelbeobachtungen
dividiert durch die Gesamtzahl der Beobachtungen).

** Medianwert bedeutet den Wert, vor und nach welchem
in einer geordneten Reihe die gleiche Anzahl von
Beobachtungen liegt. (Der Medianwert halbiert somit
die Beobachtungsreihe).

II ANAMNESTISCHE ANGABEN

1. Familienanamnese:

Aus der Familienanamnese wurden insbesondere maligne Erkrankungen von Großeltern, Eltern und Geschwistern erfragt. 32 Pat. (29,1 %) gaben Hinweise auf Malignome an, die Verteilung ist aus Tab. 1 zu ersehen.

ART DES MALIGNOMS	FALL- ZAHL	% TEIL- KOLLEKTIV n = 32	% GESAMT- KOLLEKTIV n = 110
Magen-Darmtrakt	13	40,6	11,8
Genitalkarzinom	8	25,0	7,3
Maligne Bluterkrankung	6	18,2	5,5
Lungenkarzinom	5	15,6	4,5

Tab. 1 : MALIGN EKRANKUNGEN IN DER FAMILIENANAMNESE

Eine weitere Unterteilung, besonders der 6 Fälle von Blutkrebs, war infolge ungenauer Angaben nicht möglich.

2. Soziologische Anamnese:

Bei der Untersuchung der ausgeübten Berufsarten wurde in 3 Gruppen aufgegliedert:

Nach überwiegender Kontaktmöglichkeit mit

- a) organisch/tierischem Material;
- b) chemisch-industriellen Materialien;
- c) alle übrigen Berufe ohne spezielle Expositions-
möglichkeit.

KONTAKT MIT	FALLZAHL ABS.	FALLZAHL REL.
Org.-tierischem Mat.	12	12,1 %
Chem.-industr. Mat.	17	17,2 %
Sonstige Berufe	70	70,7 %
Gesamt	99	100,0 %

Tab. 2 : BERUFSGRUPPEN NACH KONTAKTMERKMALEN

Die Frage nach äußeren Einflüssen veranlaßte auch nach der Größe der Wohnsitzstadt zu fragen. Das Ergebnis zeigt Tab. 3 .

EINWOHNERZAHL DES WOHSITZES	FALLZAHL ABS	FALLZAHL REL.
Großstadt > 100.000	76	69,1 %
Mittelstadt 10.-100.000	13	11,8 %
Kleinstadt 1000-10.000	18	16,4 %
Landbezirk < 1000	3	2,7 %

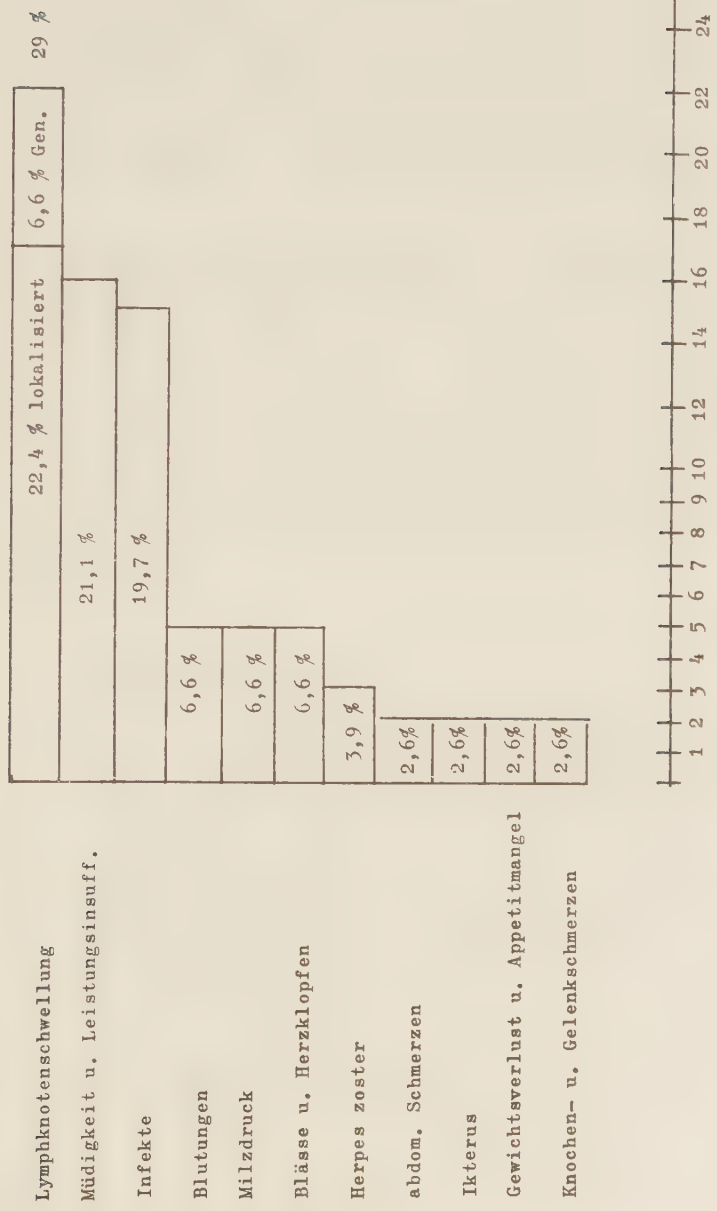
Tab. 3 : WOHNORTVERTEILUNG (aufgeteilt nach Einwohner-
zahlen)

3. Klinische Symptomatik:

In Tab. 4 wurden die Symptome zusammengestellt, die zuerst auf eine spezifische Erkrankung an CLL bezogen werden könnten. Erfasst wurden 76 Patienten, die eine eindeutige Anamnese aufwiesen; von den restlichen $3\frac{1}{4}$ Pat. war bei 21 Pat. (19,1 %) die Diagnose als Zufallsbefund bei Routinelaboruntersuchungen gestellt worden, ohne subjektive Beschwerden aufzuweisen. Bei den verbleibenden 13 Pat. war eine Vorgeschichte nicht mehr genau zu erheben, weil der Zeitpunkt des ersten Erscheinens in der Klinik und der Diagnosestellung zu weit auseinanderlagen. Weit an der Spitze der subjektiven Erstsymptome standen die Lymphknotenschwellungen mit 29 %. Die Mehrzahl bemerkte die Schwellung nur an 1 Stelle, nämlich in 22,4 %, während 6,6 % des Kollektivs schon zu Beginn über Befall mehrerer Regionen klagte. Eine weitere Unterteilung des regionalen Befalls war einmal wegen der geringen Fallzahl, zum anderen wegen der recht ungenauen Angaben nicht möglich.

Nach den Lymphknotenschwellungen folgen in 21,1 % Klagen über rasch zunehmende Müdigkeit und Leistungsinsuffizienz und an 3. Stelle eine gehäufte Infektanfälligkeit in 19,7 %. Erwähnenswert scheint, daß unter den 19,7 % mit Infektbeschwerden 3 Fälle (3,9 %) an Herpes zoster erkrankt waren. Mit deutlich niedrigerer Frequenz schließen sich Blutungen ohne adäquates Trauma, Milzdruckbeschwerden sowie Blässe verbunden mit Herzklopfen in je 6,6 % der Fälle an. Die weiteren, weniger häufigen Symptome und deren Häufigkeit ist aus Tab. 4 zu ersehen.

In Tab. 18 werden neben den Erst- auch die Zweitsymptome berücksichtigt. Dabei blieb das Verhältnis der nur für die Erstsymptome beschriebene Reihenfolge unverändert bestehen.



Tab. 4 : SUBJEKTIVE ERSTSYMPTOME, GEORDNET NACH HÄUFIGKEIT, BEI 76 PATIENTEN

III. Objektive Befunde bei Diagnosestellung

1) Milzgröße:

Bei 66 Pat. konnten klinische Angaben über Milzvergrößerung gemacht werden. Wie aus Tab.5 zu ersehen ist, war in 37,9 % keine Milz tastbar, in 56,1 % überschritt die Milz die Nabelhöhe nicht und in 6 % reichte sie über den Nabel hinaus bis ins Becken.

MILZGRÖSSE	ABS. ANZAHL	REL. ANZAHL
Keine Milz tastbar	25	37,9 %
Milz über Nabelhöhe	37	56,1 %
Milz unter Nabel	4	6,0 %

Tab.5 : MILZGRÖSSE BEI DIAGNOSESTELLUNG

2) Lymphknoten:

Die Verteilung von palpablen Lymphknotenschwellungen konnte bei 76 Pat. zum Diagnosezeitpunkt ermittelt werden. Die Tab.6 zeigt das Ergebnis. Bei 19 Pat. (25 %) konnten keine peripheren Lymphknoten ausgemacht werden. Bei 10,5 % waren nur 1 Region, in ebenfalls 10,5 % 2 Regionen befallen. Bei 6,6 % waren in 3 Regionen, in 17,1 % in 4 Regionen vergrößerte Lymphknoten festzustellen. Die restlichen 30,3 % hatten Lymphome in allen Lymphknotenstationen.

	Keine	1 Reg.	2 Reg.	3 Reg.	4 Reg.	Gen.
OBERHALB D. ZF.	-	6	3	2	5	-
UNTERHALB D. ZF.	-	2	2	0	0	-
OB. u. UN. HALB D. ZF.	-	0	3	3	8	-
GESAMT ABS	19	8	8	5	13	23
GESAMT REL.	25%	10,5%	10,5%	6,6%	17,1%	30,3%

Tab.6 : VERTEILUNG VON LYMPHOMEN BEI DIAGNOSESTELLUNG

Schlüsselt man das Auftreten der befallenen Lymphknoten nach Regionen auf, ergibt sich das Bild in Tab.7. Es zeigt, daß keine Region bevorzugt befallen wurde. Die Axillarregionen wiesen, läßt man die generalisierten Formen außer Betracht, bei 19 Pat., die Zervikalregionen bei 20 Pat. und die Inguinalregionen bei 18 Pat. Lymphome auf.

	AXILL. REG.	ZERV. REG.	ING. REG.
Befall 1 Reg.	3	3	2
Befall 2 Reg.	4	4	5
Befall 3 Reg.	3	5	3
Befall 4 Reg.	9	8	8
Befall Gen.	23	23	23

Tab.7 : HÄUFIGKEIT DES BEFALLS VON LK DER EINZELNEN REGIONEN (Angaben in Absolutzahlen)

Bei 27 Pat. konnte mittels Lymphangiographie der Befund von abdominellen Lymphknotengruppen zum Diagnosezeitpunkt erfaßt werden. In diesem Zusammenhang war die Frage nach dem Verhalten der abdominellen Lymphknoten von besonderem Interesse.

Wie aus Tab. 8 ersichtlich, zeigten von 10 Patienten, ohne peripher tastbar vergrößerte Lymphknoten, bereits 8 Patienten adominell nachweisbare Lymphome. Bei bereits befallener Peripherie waren in allen Fällen auch die abdominellen Lymphknoten in das Krankheitsgeschehen miteinbezogen.

PERIPHERE LK	ABDOMINELLE LK	PAT. ABS. n = 27	PAT. REL.
Unauffällig	Unauffällig	2	7,4 %
Unauffällig	Vergrößert	8	29,6 %
Vergrößert	Unauffällig	0	0 %
Vergrößert	Vergrößert	10	63,0 %

Tab. 8: VERGLEICH DES PERIPHEREN TASTBEFUNDES- UND
DES ABDOMINELLEN LYMPHOGRAPHIEBEFUNDES

3) Klinische Symptome bei Diagnosestellung:

Die klinischen Symptome bei Diagnosestellung wurden in nachstehender Tab. 10 zusammengefaßt:

Symptome	% Pat.
Reduzierter Allgemeinzustand	35
Kachexie	15
Starke Blässe	22
Lymphknotenschwellungen	77
Milzvergrößerungen	68
bis Nabelhöhe	56
bis kl. Becken	12
Lebervergrößerung	60
Blutungszeichen	22
Leukäm.-Hautinfiltrate	2

Tab. 10: KLINISCHE SYMPTOME BEI CLL PAT. BEI DIAG-
NOSESTELLUNG.

4) Blutbildveränderungen:

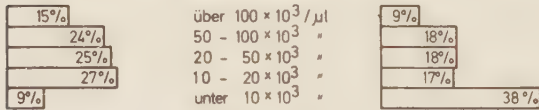
Die Blutbildveränderungen sind aus Abb. 4 ersichtlich. Im roten Blutbild zeigten von 66 Pat., bei denen hier die Erstbefunde erhoben wurden, 26 % eine Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 11g %, die Erythrozytenzahl lag bei 21 % unter 3,5 Mio/ul.

HÄUFIGKEIT VON LABORPARAMETERN (% Pat.)

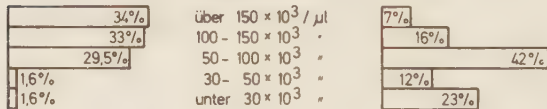
bei DIAGNOSESTELLUNG

bei KRANKHEITSENDE

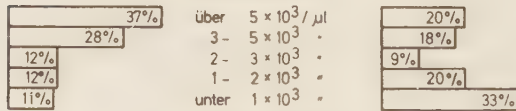
LYMPHOZYTEN



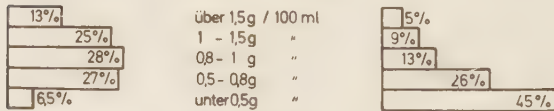
THROMBOZYTEN



GRANULOZYTEN



GAMMA-GLOBULIN



ERYTHROZYTEN

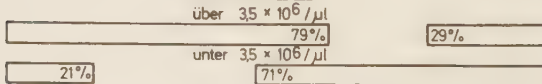
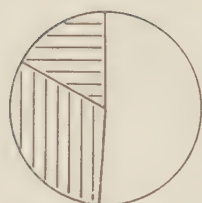
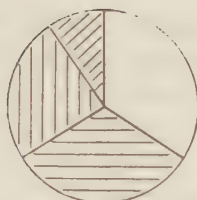


Abb. 4



Lymphozyten

> 80%	51%
50-80%	32%
30-50%	17%
< 30%	0%



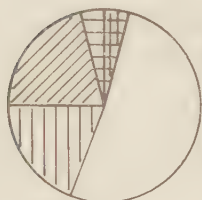
Granulo qual.

unauffällig	34.0%
leichte Stör.	32.0%
mäßige Stör.	24.4%
starke Stör.	9.6%



Granulo quant.

> 50%	17.0%
30-50%	22.6%
20-30%	26.4%
< 20%	34.0%



Erythrozytopenie

gesteig.	38%
unverän.	51.0%
10-30%	19.2%
5-10%	21.2%
< 5%	3.8%



Thrombozytopenie

gesteig.	38%
unverän.	51.0%
ger vermin	32.0%
mäß.	3.8%
stark	9.4%

STERNALPUNKTIONSBEFUNDE bei Diagnose (53 Pat.)

Abb. 5 ERGEBNIS DER STERNALMARKSPUNKTATE BEI DIAGNOSE-
STELLUNG

Die Retikulozytenzahl zeigte bei 43 auswertbaren Fällen in 62,8 % (27 Pat.) eine gute Kompensationsfähigkeit der Erythropoese mit mehr als 10 % Retikulozyten im peripheren Blutbild an, in 18,6 % konnte man bei Werten zwischen 20 ‰ - 50 ‰ von einer gewissen Steigerung der Erythropoese sprechen. Im weißen Blutbild herrschte das Symptom der Lymphozytose als augenfälligster Befund vor. Bei 67 Fällen hatten 64,0 % (43 Pat.) mehr als 20.000 Lymphozyten/ul im peripheren Blut zu verzeichnen, wobei 25 % Werte zwischen 20.000 - 50.000/ul, 24 % zwischen 50.000 - 100.000/ul und 15 % über 100.000/ul aufwiesen. Immerhin bestand bei 36 % (24 Pat.) keine ausgeprägte Lymphozytose.

Das Verhalten der Granulozyten (Abb. 4) wies unter 67 Fällen in 11 % eine ausgeprägte Granulozytopenie mit Werten unter 1000/ul und eine noch deutliche Verminderung der peripheren Granulozyten in 12 % mit Werten zwischen 1000 - 2000/ul auf. Weitere 12 % hatten Granulozytenzahlen zwischen 2000 - 3000/ul, 28 % zwischen 3000 - 5000/ul und 37 % über 5000/ul. Die Thrombozytenzahl konnte bei 56 Pat. bei Diagnosestellung ermittelt werden. Nur 1,6 % (1 Pat.) hatten dabei Werte unter 30.000/ul und weitere 1,6 % (1 Pat.) zwischen 30.000 - 50.000/ul. Eine Thrombozytopenie mäßigen Grades fand sich bei 29,5 % mit Thrombozytenzahlen zwischen 50.000 - 100.000/ul. Bei 33 % wurden Werte zwischen 100.000 - 150.000/ul und bei 34 % regelrechte Verhältnisse mit Werten über 150.000/ul gefunden.

5) Hämatomyelogramm:

Im Hämatomyelogramm fand sich im Sternalpunktat als wesentlicher pathognomonischer Befund eine ausgeprägte Lymphozytose im Knochenmark, bezogen auf hundert kernhaltige

Zellen. Bei 51 % (27 Pat.) waren mehr als 80 % der kernhaltigen Knochenmarkszellen Lymphozyten, bei 32 % (17 Pat.) zwischen 50 - 80 % Lymphozyten zu finden. Lediglich bei 17 % (9 Pat.) bestand eine mäßige Lymphozytenvermehrung mit einem Anteil von 30-50 % an kernhaltigen Zellen (Abb. 5).

In der Beurteilung der Granulozytopoese fand sich bei der qualitativen Bewertung bei 34 % (18 Pat.) eine unauffällige, bei 32 % (17 Pat.) eine leicht, bei 24,4 % (13 Pat.) eine mittelschwer und bei 9,6 % (5 Pat.) schon bei Diagnosestellung eine stark beeinträchtigte Granulozytopoese (Abb. 5).

Die quantitative Auszählung der Granulozytopoese ergab bei 17 % (9 Pat.) keine, bei 22,6 % (12 Pat.) eine geringe Verminderung auf Werte zwischen 30-50% Anteil an den kernhaltigen Zellen. 26,4 % (14 Pat.) erreichten nur einen Anteil von 20 - 30 %. Die restlichen 34 % (18 Pat.) der Fälle wiesen mit einem Anteil unter 20 % an den kernhaltigen Keimzellen eine starke Störung auf (Abb. 5).

Die Erythrozytopoese war in 3,8 % (12 Pat.) deutlich gesteigert, in 51 % (27 Pat.) der Fälle lag sie unverändert vor. Bei 19,2 % (10 Pat.) lag der Anteil an kernhaltigen Zellen zwischen 10-30 %, bei weiteren 21,2 % (11 Pat.) zwischen 5-10 % Anteil und bei 3,8 % (2 Pat.) der Fälle unter 5 % Anteil. (Abb. 5)

Die Megakaryozytenzahl wies in 3,8 % (2 Pat.) eine Steigerung auf, in 51 % (27 Pat.) einen normalen, in 32 % (17 Pat.) einen leicht verminderten, in 3,8 % (2 Pat.) einen mittelstark verringerten und in 9,4 % (5 Pat.) einen stark verringerten Anteil an kernhaltigen Zellen auf.

6) Zytochemische Untersuchungen:

Die zytochemische Blutzellenuntersuchung wurde mit der Methylenblaufärbung nach Stockinger und Kellner durch-

geführt und nach dem Vorschlag von Grundmann (45) ausgewertet, der makronukleoläre und polynukleoläre Lymphozyten unterscheidet, wobei sich normalerweise 75 - 78 % makronukleoläre und 15 - 18 % polynukleoläre Lymphozyten finden. Wir ermittelten bei 5,3 % (2 Pat.) unseres Krankengutes einen normalen Anteil von 70 - 80 % makronukleolärer Zellen, bei 15,8 % (6 Pat.) färbten sich zwischen 80 - 90 % und bei 78,9 % (30 Pat.) zwischen 90 - 100 % als makronukleoläre Zellen an.

Das Ergebnis der PAS-Färbung, durchgeführt bei 72 Pat. zeigt die Tab. 11.

PAS-positive Lymphozyten	10-40%	41-60%	61-80%	81-100%
Fallzahl abs.	11	17	18	26
Fallzahl rel. %	15,3	23,6	25,0	36,1

Tab. 11: ERGEBNIS DER PAS-FÄRBUNG

Werden die PAS-pos. Zellen nach dem Vorschlag von Mitus (67) in 3 Aktivitätsstufen eingeteilt, so errechnet sich hieraus der Score, dessen Normwert unter 60 liegt. Tab. 12 gibt die Verteilung wieder wie sie bei unserem Krankengut gefunden wurde.

Score	21-60	61-150	151-250	251-300
Fallzahl abs.	21	47	4	0
Fallzahl rel. %	29,1	63,3	5,6	0

Tab. 12: SCORE DER PAS-POSITIVEN LYMPHOZYTEN BEI DEN
UNTERSUCHTEN CLL-FÄLLEN

In 29,1 % der Fälle wurde ein normaler Score gefunden, in 68,9 % war er erhöht, dabei in 5,6 % der Fälle stark.

7) Blutchemische Untersuchungen:

Da die CLL als eine Krankheit mit Antikörpermangel gilt, wurden Gesamteiweiß und absoluter γ -globulingehalt in g/100ml bestimmt. Die Werte für das Gesamteiweiß lagen unter 63 Pat. bei 50,8 % (32 Pat.) über und bei 49,2 % der Fälle unter 6,5 g/100ml. Der absolute γ -globulingehalt (Abb. 4) wurde bei 60 auswertbaren Fällen in 6,5 % der Pat. unter 0,5 g/100 ml deutlich erniedrigt, in 27 % zwischen 0,5 - 0,8 g/100ml, in 28 % zwischen 0,8 - 1,0 g/100ml und in 25 % zwischen 1,0 - 1,5 g/100ml gefunden; die restlichen 13,0 % der Fälle zeigten mit Werten über 1,5 g/100ml erhöhte Werte.

Zur genaueren Bestimmung der Immunglobulinfraktionen wurde die quantitative Immunelektrophorese herangezogen. Die Einteilung erfolgte in : nicht, leicht, mäßig und stark erniedrigt, sowie in leicht, mäßig und stark erhöht. Dabei bedeutete normal für IgG 800 - 1500 mg/100ml, IgM 100 - 200 mg/100 ml und für IgA 150-300 mg/100 ml; leicht erniedrigt bis 20 %, mäßig erniedrigt bis 50 % und stark erniedrigt mehr als 50 % nach unten vom unteren Normwert abweichend. Entsprechend bedeutete leicht erhöhte bis 20 %, mäßig erhöht bis 50 %, stark erhöht über 50 % vom oberen Normwert nach oben abweichend. Tab. 13 gibt das Ergebnis wieder.

In der IgG-Fraktion zeigte sich in 49 % eine Verminderung und in 19 % eine Erhöhung. Eine ähnliche Verteilung wiesen die IgM-Globuline auf, wo sich in 54 % eine Verminderung und in 17 % eine Erhöhung nachweisen ließ. Ein in der Häufigkeitsverteilung analoges Bild ergab sich für die IgA-Fraktion mit einer Erniedrigung

drigung in 54 % und Erhöhung in 8 % der Fälle. Das Ausmaß der Verminderung als auch der Erhöhung trug in der überwiegenden Mehrzahl nur leichten Charakter.

	NORMAL	LEICHT ERNIED.	MÄSSIG ERNIED.	STARK ERNIED.	LEICHT ERHÖHT	MÄSSIG ERHÖHT	STARK ERHÖHT	FÄLLE BDS. FÄLLE REL.
IgG	32,0%	41,0 %	8,0 %	-	16,0 %	3,0 %	-	100 %
IgM	29,0%	43,0 %	11,0 %	-	17,0 %	-	-	100 %
IgA	35,0%	46,0 %	5,5 %	2,5 %	8,0 %	-	-	100 %

Tab. 13: ERGEBNIS DER QUANTITATIVEN IMMUNELEKTROPHORESE

Schlüsselt man die Veränderungen nach Kombinationen der Immunglobulinklassen auf, ergibt sich das Bild in Tab. 14.

	IM NORM- BEREICH	ERNIEDRIGUNG	ISOLIERTE ERNIEDRIGG.	VERMEHRG.	ISOLIERTE VERMEHRG.
IgG	32 %	49 %	0	19 %	5 %
IgA	35 %	57 %	0	8 %	0
IgM	29 %	54 %	13 %	17 %	8 %

Tab. 14: KOMBINATION DER IMMUNGLOBULINE
(Angaben der Häufigkeit in % der untersuchten Patienten)

Bei Analyse der in der Tab. 14 aufgeführten Immunglobulinveränderungen fällt auf, daß IgM am seltensten im Normbereich liegt. Zwar weist IgA insgesamt etwas häufiger Erniedrigungen auf, jedoch ist nur IgM isoliert ohne Mitbeteiligung von IgG oder IgA erniedrigt anzutreffen. Auch in den isolierten Erhöhungen führt es; sie sind in keinem der einbezogenen Fälle monoklonal.

In einem Fall wurde eine IgM-Paraproteinämie angegeben. Die Krankengeschichte soll hier kurz kasuistisch wiedergegeben werden:

Pat. V.C. bei Diagnosestellung 34 Jahre alt; kurze Vorgeschichte mit allgemeinen Symptomen; nur mäßig große Lymphome fanden sich cervikal und axillär; die Milz war etwa 2 cm unter dem Rippenbogen zu palpieren; Leukozyten $20.800/\text{mm}^3$, davon 89 % Lymphozyten. Im Knochenmark waren neben den Lymphozyten auch die Plasmazellen und die Gewebsbasophilen vermehrt anzutreffen. In der Immunelektrophorese zeigte sich schließlich eine monoklonale IgM-Vermehrung vom Leichtkettentyp K. Unter Berücksichtigung des Knochenmarksbefundes lag hiermit die typische Konstellation einer Makroglobulinämie Waldenström vor und der Fall mußte aus der Analyse der C11-Pat. eliminiert werden.

Das Verhalten von Eisen und Kupfer im Serum zeigt Tab. 15. Die Eisenspiegel waren in 11,2 % (5 Pat.) auf Werte unter 50 ng/100 ml deutlich erniedrigt; kein Pat. hatte erhöhte Serumeisenspiegel.

Die Bestimmung des Kupferspiegels im Serum erbrachte bei 70,6 % (29 Pat.) eine Erhöhung über 150 ng/100ml, bei den übrigen Patienten fanden sich normale Werte.

	Eisen im Serum			Kupfer im Serum	
	< 50 ng%	50-100 ng%	>100 ng%	> 150 ng%	< 150 ng%
FALLZAHL ABS	5	20	20	25	12
FALLZAHL REL	11,2 %	44,4 %	41,9 %	70,6 %	29,4 %

Tab. 15: EISEN UND KUPFER IM SERUM

Als weiterer blutchemischer Parameter wurde der Harnsäurespiegel im Serum bestimmt. Zum Diagnosezeitpunkt fanden sich bei 7 Pat. (17,5 %) Harnsäurewerte über 8 mg/100ml, bei weiteren 33 Pat. (82,5 %) normale Spiegel unter 8 mg/100ml vor. (Tab. 16)

In der Leber war eine für die CLL typische periportale Lymphozyteninfiltration in 14 Fällen bei denen eine Leberpunktion vorgenommen wurde, 13 mal nachweisbar; bei 1 Pat. bestand eine ausgeprägte Leberzirrhose ohne Infiltration. Das Bilirubin war bei 11,9 % (7 Pat.) auf mehr als 1,5 mg/100ml erhöht, wobei ein Pat. eine Coomb's positive Hämolysse aufwies; die übrigen 88,1 % (52 Pat.) hatten normale Bilirubinwerte. Die LDH war bei 19,6 % (9 Pat.) auf Werte über 200 U/L erhöht, bei 80,4 % (37 Pat.) lagen normale Werte vor. (Tab. 16)

Bei der Bestimmung der postprandialen Glukosespiegel zeigte sich bei 29,3 % (11 Pat.) eine diabetische Stoffwechsellaage an, die übrigen 76,1 % (35 Pat.) aus dem vorliegenden Kollektiv waren bei Werten unter 160 mg/100 ml Blutzucker unauffällig.

	HARNSÄURE I. SER.		BILIRUBIN I. SER.		LDH I. SER.		BLUTZUCKER POSTPRANDIAL	
	> 8mg%	< 8mg%	> 1,5mg%	< 1,5mg%	> 200U/L	< 200U/L	> 160mg%	< 160mg%
FALLZAHL ABS	7	33	7	52	9	37	11	35
FALLZAHL REL	17,5%	82,5%	11,5%	88,1%	19,6%	80,4%	23,9%	76,1%
FALLZAHL GES	40		59		46		46	

Tab. 16: VERHALTEN VON BLUTCHEMISCHEN PARAMETERN

Um der Frage nachzugehen, ob die Träger bestimmter Blutgruppen häufiger von der CLL betroffen sind als andere, wurden bei 15 Pat., bei denen die Blutgruppe serologisch bestimmt wurde, das in Tab. 17 dargestellte Bild erhalten. Aus dieser Zusammenstellung konnte auf keine Bevorzugung bestimmter Blutgruppen geschlossen werden, da sie im wesentlichen der Normalverteilung in der Bevölkerung entsprach.

BLUTGRUPPE	A1	A2	AB	B	0	RH POS.	RH NEG.
FALLZAHL ABS	6	2	1	1	5	12	3
FALLZAHL REL IN %	40,0	13,3	6,7	6,7	33,3	80,0	20,0
NORMALVERT. IN % (NACH RACE UND SANGER)	37,4	6,8	6,0	13,4	37,6	80	20

Tab. 17: VERTEILUNG DER BLUTGRUPPEN
(Normalverteilung nach Race und Sanger)

IV. Krankheitsdynamik

Im folgenden wird der Verlauf der Erkrankung mit Hilfe der Entwicklung der Lymphome, des Verhaltens der Laborparameter, des Expansionsmodus der Lymphozyten, sowie der Krankheitsdauer und der Überlebenszeit beschrieben.

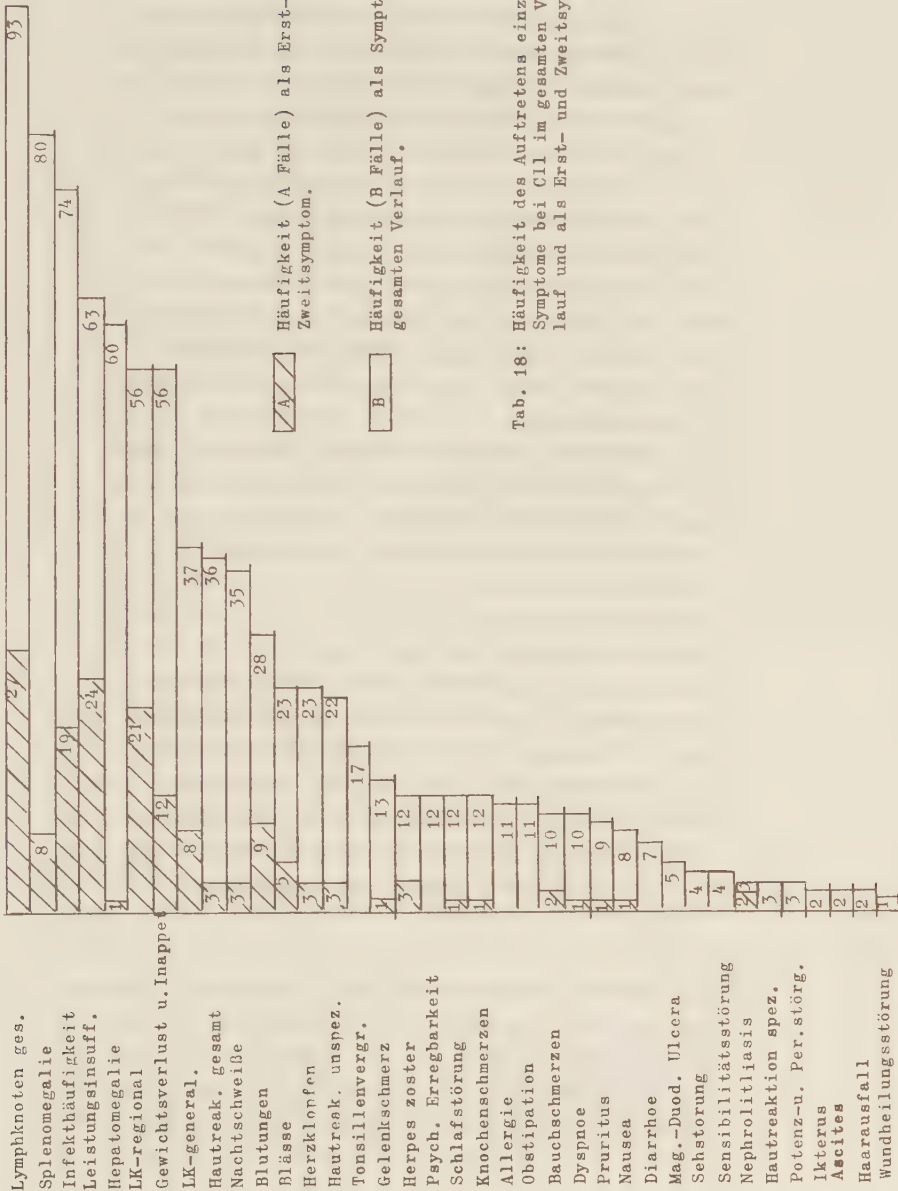
1) Symptomenentwicklung der CLL

Die Symptomenentwicklung der CLL während des Krankheitsverlaufes zeigt Tab. 18. 85 % aller Pat. wiesen dabei im Verlaufe ihrer Krankheit tastbar vergrößerte Lymphknoten auf. Davon zeigten 51,9 % nur lokalisierte und 39,8 % generalisierte Lymphome. In der Häufigkeit folgte die Splenomegalie, die bei 80 Pat. (72 %) auftrat. Tab. 19 zeigt eine Aufstellung der maximalen Milzgrößen, die dabei erreicht wurden.

MILZGRÖSSE	NORMAL	BIS NABELHÖHE	ÜBER NABELHÖHE
FALLZAHL ABS.	30	49	31
FALLZAHL REL.	37,2%	44,5%	28,2%

Tab. 19: MAXIMALE MILZGRÖSSEN WÄHREND DES KRANKHEITS-
VERLAUFES

In der Häufigkeit der Symptome folgte dann die Infektanfälligkeit. Der Respirationstrakt war in 50 %, der Urogenitaltrakt in 30 %, der Intestinaltrakt und die Haut in je 10 % an der Infekthäufigkeit beteiligt.



Häufigkeit (A Fälle) als Erst- oder Zweitsymptom.

Häufigkeit (B Fälle) als Symptom im gesamten Verlauf.

Tab. 18: Häufigkeit des Auftretens einzelner Symptome bei 93 im gesamten Verlauf und als Erst- und Zweitsymptom.

In der weiteren Reihenfolge standen die Hepatomegalie, Gewichtsverlust und Inappetenz. An CLL-spezifischen Symptomen folgen Blutungen ohne adäquates Trauma bei 30,8 % der Fälle, sowie Anämiezeichen mit Blässe und Herzklopfen in 25,3 %. In 3 (3,3 %) Fällen wurden histologisch gesicherte lymphatische Hautinfiltrationen gefunden. Unter der Rubrik unspezifische Hautreaktionen sind 11 (12,1 %) Patienten mit Medikamentenallergie, sowie 12 (13,2 %) Fälle mit Herpes zoster subsummiert. Die weitere Reihenfolge der Symptome, geordnet nach der Häufigkeit ihres Auftretens, ist aus Tab. 18 zu entnehmen.

In dieser Tab. wurden zur besseren Übersicht einmal die Häufigkeit der Symptome als Erst- und Zweitsymptome im schraffierten Feld und zum zweiten die Häufigkeit im gesamten Verlauf aufgetragen. Die in den Feldern angegebenen Zahlen sind absolute Patientenzahlen.

Der Vergleich Erst- und Zweitsymptom zu Symptome während des ganzen Krankheitsverlaufes - zeigte keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit ihres Auftretens. Nur die Spleno- und die Hepatomegalie rückten nach oben auf, was damit zu erklären ist, daß eine mäßige Vergrößerung dieser Organe keine wesentlichen Beschwerden verursacht, bei der körperlichen Untersuchung aber sofort auffällt.

2) Verlauf von Laborparametern über die Krankheitsdauer

Eine Gegenüberstellung erfolgte bereits in Abb. 4. Kaum ein Fall blieb jedoch ohne Therapie, so daß ihre Einwirkungen in die Beurteilung der Verläufe teilweise einbezogen werden müssen (sh. auch C/V).

Unter Berücksichtigung der Beeinflußbarkeit der übrigen Laborparameter durch therapeutische Maßnahmen, wie sie Abbildungen 23, 24 darstellen, erlaubt die Gegenüberstellung der Laborbefundverteilung bei Diagnosestellung mit der bei Krankheitsende (Abb. 4) folgende Beurteilung:

Die Lymphozytenzahlen weisen eine deutliche Verschiebung zu niedrigeren Werten auf. Die Patientengruppe mit Werten unter 10 000/ul ist von 9 auf 38 % angestiegen. In Anbetracht der Tatsache, daß alle Therapieformen in 75 bis 90 % der Fälle einen Rückgang der Lymphozytenzahlen (auf mindestens 20 000) bewirken (siehe Abb. 23, 24), ist hierin in jedem Fall Therapieeinwirkung zu sehen. In keinem Fall kam es zu spontanem Rückgang in niedrig leukämische Bereiche.

Unter den Erythrozytenwerten fällt signifikante Zunahme der anämischen Gruppe unter $3,5 \times 10^6$ Erythrozyten/ul von 21 auf 71 % der Patienten auf. Eine therapeutische Beeinflußbarkeit der Anämie ließ sich (für unterschiedliche Dauer) entsprechend nur bei maximal 45 % erreichen.

Die Thrombozyten zeigten gleichfalls ausgeprägtes Absinken. Nur noch 23 % der Patienten wiesen bei Krankheitsende Werte über 100 000/ul auf, während die relative Zahl der Patienten mit Werten unter 50 000/ul von 3 % auf 35 % angestiegen ist. Dies entspricht der geringen therapeutischen Beeinflußbarkeit der Thrombozytenwerte (siehe Abb. 23,24), die mit den meisten Verfahren nur in 20 bis 30 % der behandelten Patienten zu signifikanten Anstiegen führte.

Die Granulozytenwerte wiesen eine durchgehende Abnahme auf. Insgesamt 53 % der Patienten lagen bei Krankheitsende im granulozytopenischen Bereich unter 2000/ul gegenüber 22 % bei Diagnosestellung.

Bei der Berechnung der Signifikanzen für die Werte bei Diagnosestellung und bei Krankheitsende ließ sich für die Lymphozyten im χ^2 -Test keine statistisch faßbare Änderung nachweisen.

Die oben beschriebene Feststellung für das deutliche Absinken der peripheren Zellzahlen von Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten war in jedem Fall im χ^2 -Test auf dem 1 %-Niveau signifikant zu sichern.

Die Verteilung der Gammaglobulinwerte weist eine ausgeprägte Abnahme in den Gruppen normalen und erhöhten Niveaus bei zunehmendem Überwiegen der Patienten mit niedrigen Werten auf: während bei Krankheitsbeginn nur 6,5 % der Patienten unter 0,5g/100ml Gammaglobulin aufwiesen, sind es bei Krankheitsende 45 %.

Im χ^2 -Test ist diese Zunahme der Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie im Verlaufe der Erkrankung auf dem 1 %-Niveau signifikant.

Der Versuch, die Entwicklung der Hypogammaglobulinämie mit anderen Ursachen, etwa verschiedenen Therapieformen oder dem Verhalten der Lymphozyten zu korrelieren, ergab keine signifikanten Zusammenhänge. Deshalb verfolgten wir an einigen länger beobachteten Fällen kasuistisch den Verlauf beider Parameter (Abb. 6-12). Analog dem Befund eines globalen Absinkens der Gammaglobulinklassen während der Krankheitsverläufe, zeigten alle über jahrelange behandlungsfreie Phasen verfolgbaren Verläufe, folgende Phänomene: a) langsam progredientes Absinken ihrer Gammaglobulinwerte (pro 100 ml Blut). In keinem dieser Fälle entwickelte sich eine Milzvergrößerung über 5 cm unter dem Rippenbogen, so daß sich das Absinken der Gammaglobulinwerte nicht durch Volumenzuwachs und Verdünnung erklärte. Auch war

es in keinem Fall auf ein Absinken der Gesamt-Proteinfraktion des Serums zurückzuführen.

Verglichen mit dem Verlauf der Blutlymphozyten zeigte sich in jedem Fall b) fehlende Beeinflussung der Verlaufstendenz der Gammaglobulinwerte durch oft steile Anstiege der Lymphozyten (siehe besonders Fall 53, 60, 69, 101).

c) Strahlentherapeutisch induzierte massive Reduktion der Lymphozytenwerte bis in den Normbereich brachte kein steileres Absinken der Gammaglobulinwerte, allenfalls minimale Anstiege innerhalb des prostrahlten Gammaglobulinabfalls (siehe speziell Fall 53, 69).

d) zytostatische Behandlung mit oder unter Zusatz von Steroiden erbrachte parallel der Zellzahlverminderung in der Regel einen steileren Gammaglobulinabfall (siehe speziell Fall 69, 100, 101).

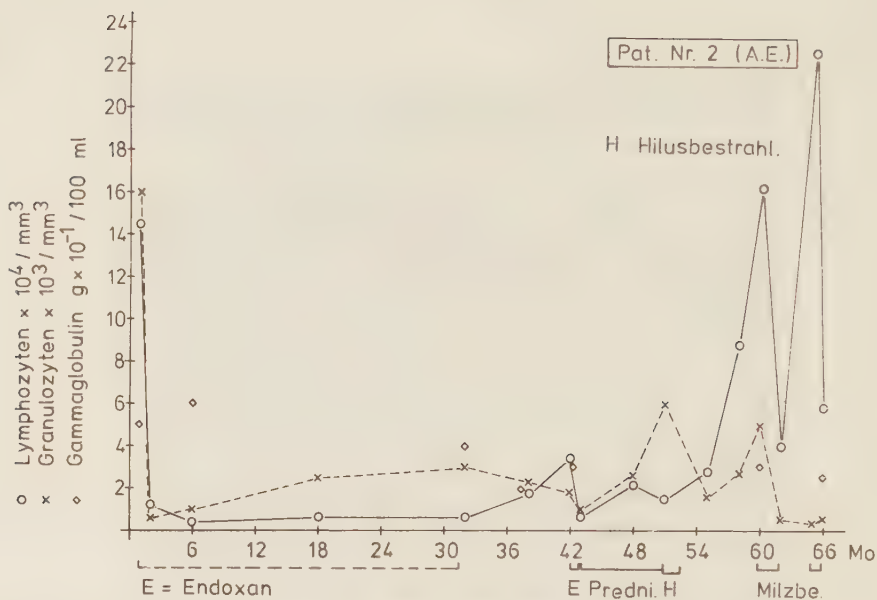


Abb. 6: Verlauf der wesentlichen hämatologischen Parameter bei einem CLL-Patienten im Krankheitsverlauf.

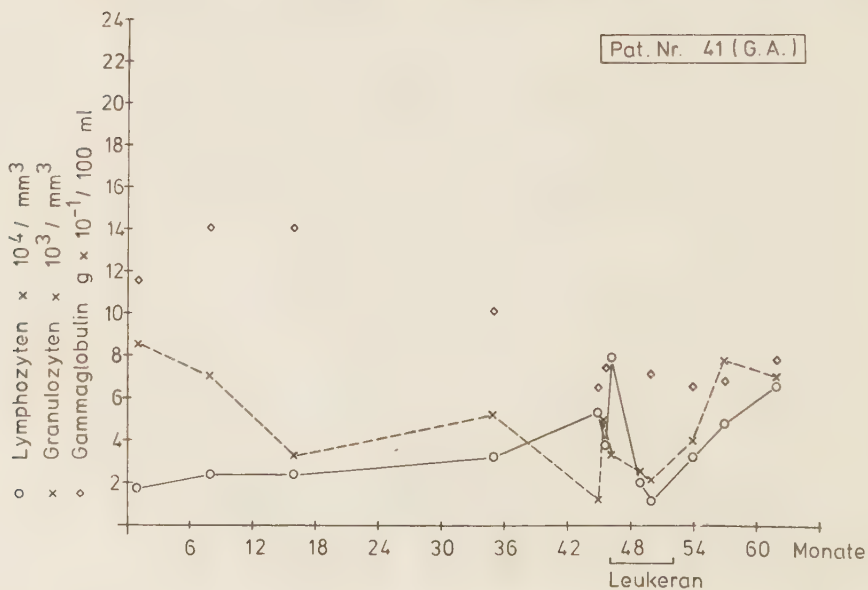


Abb. 7: Verlauf der wesentlichen hämatologischen Parameter bei einem CLL-Pat. im Krankheitsverlauf. Hier ist der Abfall der absoluten Gammaglobulinwerte im Krankheitsverlauf besonders deutlich ausgeprägt.

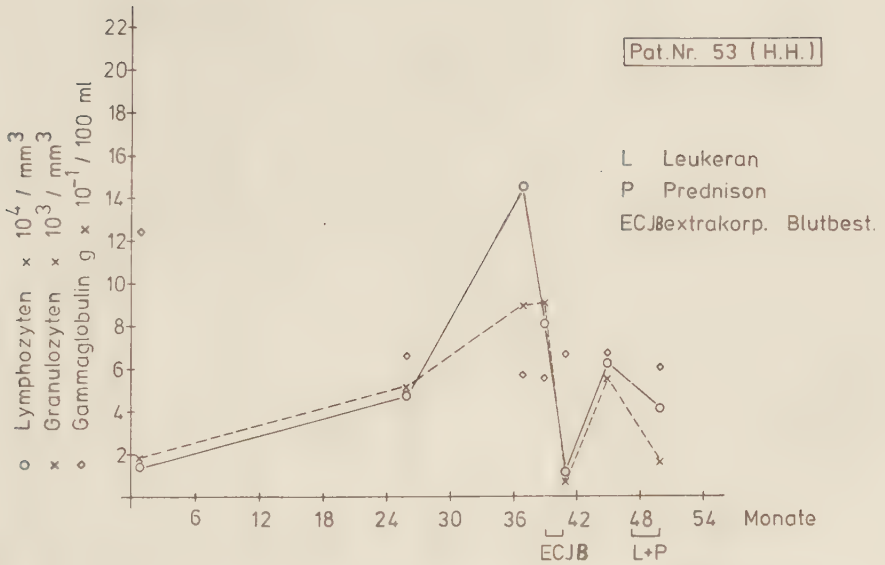


Abb. 8: Verlauf der wesentlichen hämatologischen Parameter bei einem CLL-Patienten im Krankheitsverlauf.

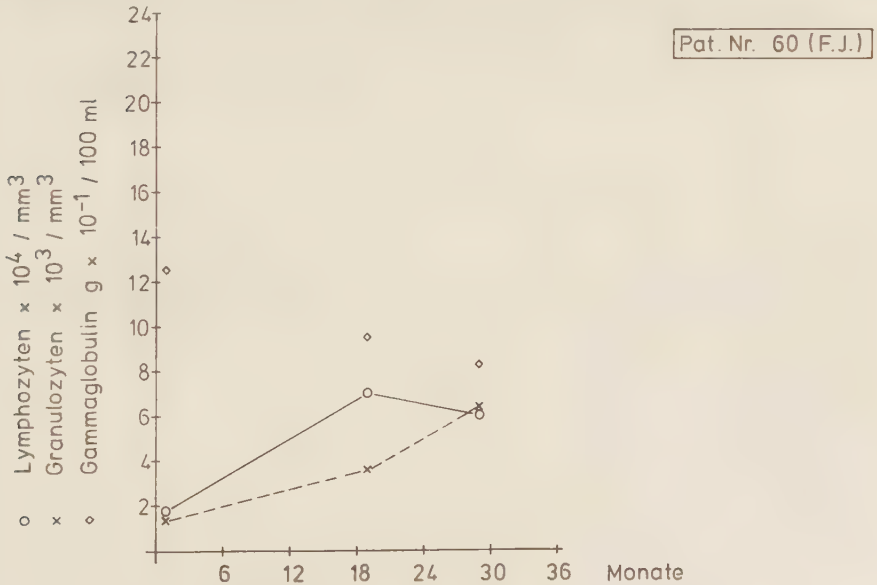


Abb. 9: Verlauf der wesentlichen hämatologischen Parameter bei einem CLL-Pat. im Krankheitsverlauf. Hier ist der Abfall der absoluten Gammaglobulinwerte im Krankheitsverlauf besonders deutlich ausgeprägt.

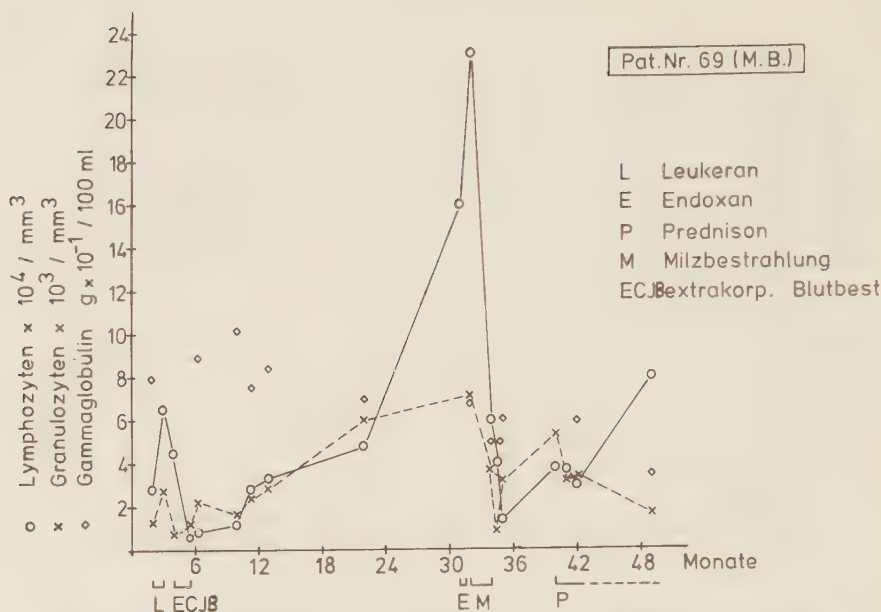


Abb. 10: Verlauf der wesentlichen hämatologischen Parameter bei einem CLL-Pat. im Krankheitsverlauf. Auffallend ist das von steilen Lymphozytenschwankungen unbeeinflusste Absinken der Gammaglobuline.

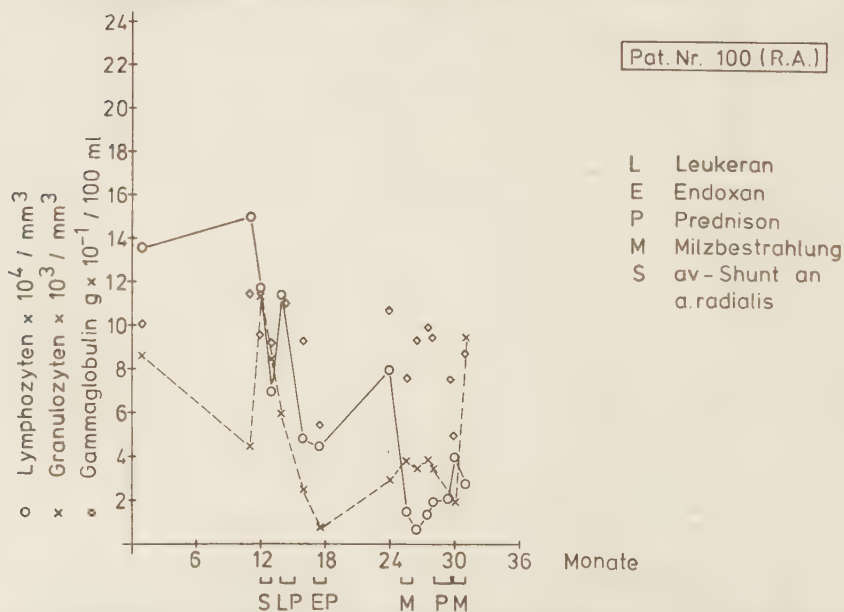


Abb. 11: Verlauf der wesentlichen hämatologischen Parameter bei einem CLL-Pat. im Krankheitsverlauf. Hier zeigt sich deutlich das weitere Absinken der Gammaglobuline, unbeeinflusst von den verschiedenen therapeutischen Maßnahmen.

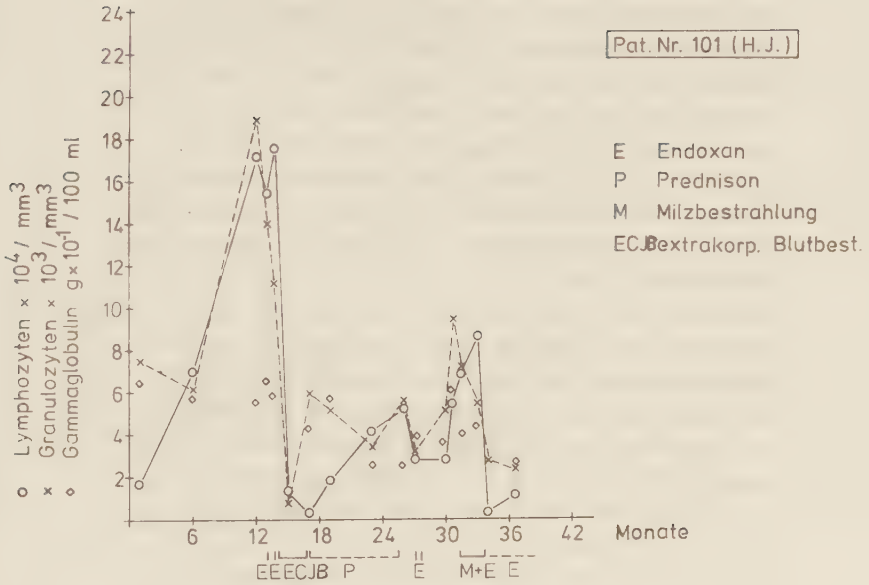


Abb. 12: Verlauf der wesentlichen hämatologischen Parameter bei einem CLL-Patienten im Krankheitsverlauf.

3) Expansionsmodus der Lymphozyten

Wo es gelang, Fälle über längere Zeit untherapiert zu beobachten, fand sich der in der Abb. 13, 14, aufgezeichnete Modus der Lymphozytenzunahme. Mit geringen Abweichungen bot jeder Fall in semilogarithmischer Darstellung einen linearen Anstieg, was exponentiellem Anwachsen entspricht (79,97). Die Steilheit der Anstiege läßt sich über die Abszisse als Verdoppelungszeit der Lymphozytenzahlen ablesen. Dabei fanden sich Verläufe mit Verdoppelungszeiten in breiter Streuung von 4 bis 100 Monaten (siehe Abbildungen 13-15).

Abweichend vom linearen (d. h. exponentiellen) Verlaufstyp ist in Abb. 14 bei Patient 69 ein spontaner Expansionsstop (in Form eines Plateaus) zu verzeichnen. In diese Zeit fällt klinisch eine Häufung von pneumonischen Infekten bei diesem Patienten. Zum anderen fällt unter den untherapierten Verläufen in Abb. 15 bei Patient 41 nach über dreijährigem Verlauf mit einer Verdoppelungszeit von über 30 Monaten ein Umschlag auf eine steilere Verdoppelungszeit von 2 Monaten auf.

In einigen Fällen konnte der Verlauf der Lymphozytenzahl nach umschriebenen therapeutischen Interventionen verfolgt werden (siehe Abb. 14, 15). Patient 2 und Patient 69 zeigten nach Therapie Verdoppelungszeiten gleicher Größenordnung wie vor Chlorambucil bzw. Milzbestrahlung. Dem spontanen Lymphozytenabfall bei Patient 2 im Verlauf nach Chlorambucil geht starkes Wachstum von Milz und Lymphomen parallel. Bei den Verläufen in Abb. 15 fällt bei Patient 53 nach extracorporaler Blutbestrahlung (ECIB) eine Verkürzung der Verdoppelungszeit von 10 auf 2 Monate, bei Patient 97 nach ECIB von 16 auf 3 Monate auf. Bei Patient 41 bleibt die vorher spontan eingetretene Beschleunigung nach Leukeran weiter bestehen.

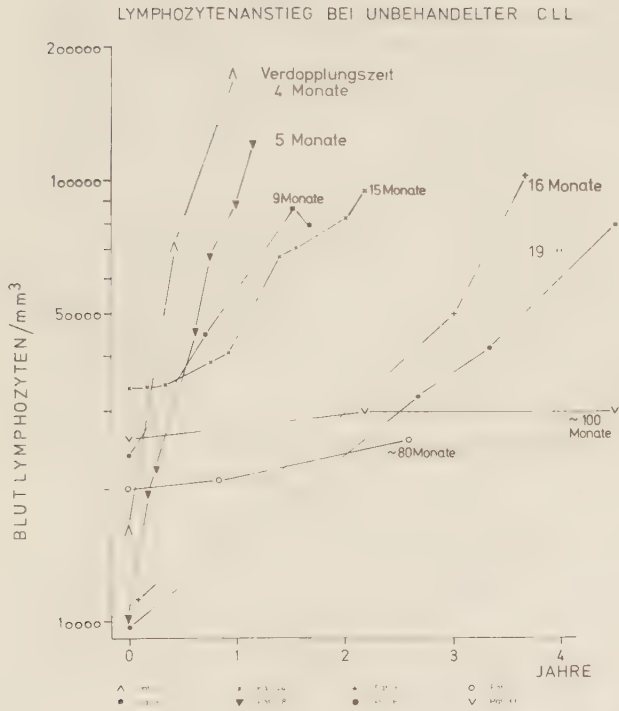


Abb. 13

LYMPHOZYTENANSTIEG BEI CLL VOR UND NACH THERAPIE

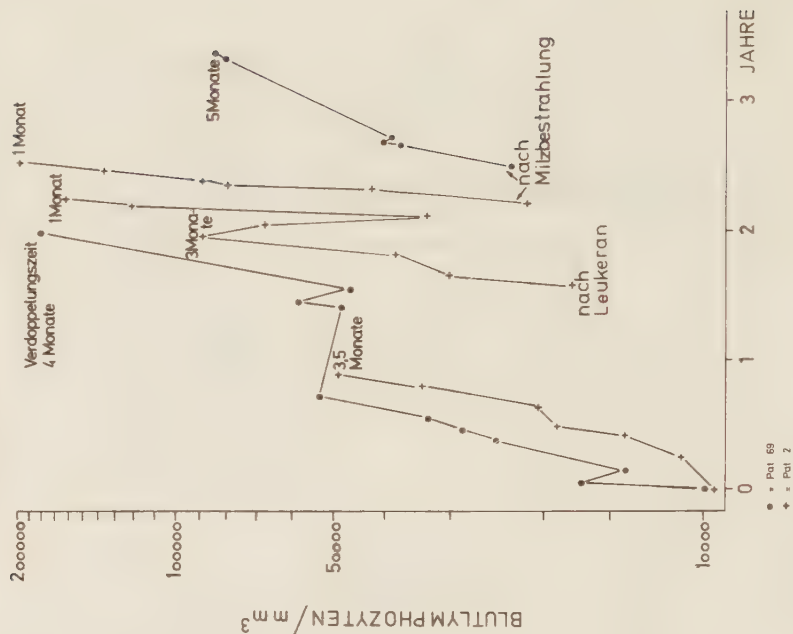


Abb. 14

LYMPHOZYTENANSTIEG BEI CLL VOR UND NACH THERAPIE

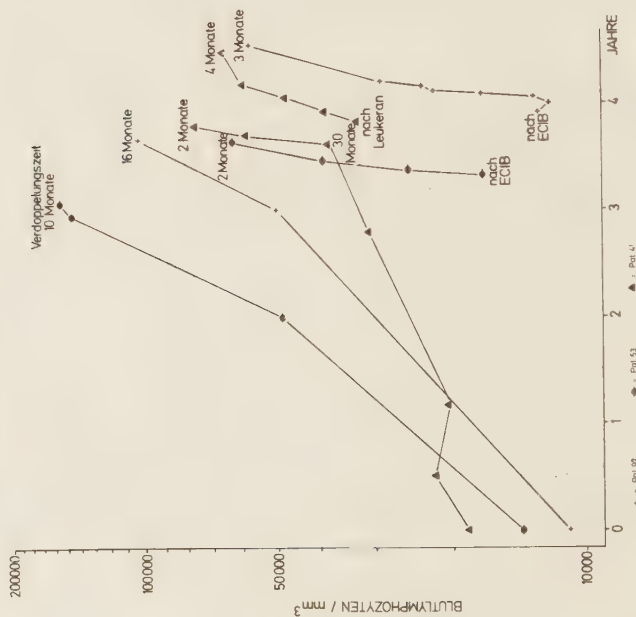


Abb. 15

4) Krankheitsdauer, Überlebenszeit

Bei Abschluß des Beobachtungszeitraumes waren von den 110 Patienten 58 sicher verstorben, 35 noch am Leben; bei weiteren 17 Patienten waren über den endgültigen Verlauf keine Angaben zu gewinnen. Für die Überlebenszeit der 58 (52,7 %) verstorbenen Patienten, gerechnet ab Diagnosestellung, ergab sich ein Mittelwert von 45,6 Monaten und ein Medianwert von 32 Monaten. In Abbildung 16 ist die Absterbekurve für alle verstorbenen Patienten und ihre Aufteilung nach Geschlechtern aufgezeichnet. Von den 58 Patienten überlebten 13 Patienten (22,4 %) die 5-Jahresgrenze, davon 9 Männer und 4 Frauen.* Die 10-Jahresgrenze wurde nur von 4 Männern erreicht. Abbildung 17 stellt die Altersverteilung bei Tod von 56 Patienten dar. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 65. bis 70. Lebensjahr. Der Mittelwert für das erreichte Lebensalter errechnet sich auf 67,2 Jahre der Medianwert graphisch auf 65,4 Jahre.

Die angegebenen mittleren Überlebenszeiten beinhalten, wie die Absterbekurven zeigen, sowohl aggressive Verläufe mit wenigen Wochen Dauer, als auch benigne Verläufe mit über mehr als 20 Jahre Dauer. In der Verteilung der Überlebenszeit nach Geschlechtern (Abb. 16) scheint die männliche Population eine bessere Prognose zu haben als die weibliche; doch war für diesen Befund im t-Test nur eine Signifikanz auf dem 10 %-Niveau zu errechnen; ein Vergleich mit der Altersverteilung bei Diagnosestellung (Abb. 2,3) zeigt, daß die Männer in den jüngeren Altersgruppen überwogen, worauf der Vorteil in der Absterbeordnung zurückführbar ist.

In der Absterbeordnung nach Erkrankungsalter (Abb. 18) wurden 4 Altersgruppen vom 40. Lebensjahr ab eingeteilt. Graphisch und nach errechneten Mittelwerten stellt sich die Überlebenszeit um so länger dar, je jünger das Alter bei Erkrankungsbeginn war, jedoch ist nur durch eine Zusammenfassung in 2 Gruppen mit Trennung in Erkrankungs-

* Geschlechtsverhältnis Gesamtkollektiv m:w=1,2:1 (110 Pat.)
Verstorbene m:w=1,4:1 (58 Pat.)
ÜZ >5 Jahre m:w=2,25:1 (13 Pat.)

alter vor oder nach dem 60. Lebensjahr ein Überlebensvorteil für die jüngere Patientengruppe unter 2 % Irrtumswahrscheinlichkeit zu errechnen.

Um der Frage nachzugehen, welche Parameter bei Diagnosestellung eine Aussage über die weitere Prognose ermöglichen, wurde nach einem Vorschlag von Rai et al. (76) für 29 verstorbene Patienten mit ausreichenden Daten eine Stadieneinteilung folgendermaßen durchgeführt: Stadium 0 = ausschließliche Blut- und Knochenmarkslymphozytose, Stadium I = Lymphozytose mit gleichzeitig vergrößerten Lymphknoten, Stadium II = Lymphozytose mit Leber- und/oder Milzvergrößerung, Stadium III = Lymphozytose mit Anämie unter 10 g%, Stadium IV = Lymphozytose mit Thrombozytopenie unter 100 000/ul (Abb. 20, 21).

Hiernach fand sich für das gesamte Teilkollektiv ein Medianwert der Überlebenszeit von 17 Monaten, für Stadium 0 von 54 Monaten, Stadium I von 37 Monaten, Stadium II von 16 Monaten, Stadium III von 12 Monaten und Stadium IV von 11 Monaten (Mittelwerte siehe Abb. 18). Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen läßt sich jedoch nur als auf dem 10%-Niveau signifikant im t-Test errechnen ($f = 0,1$). Faßt man jedoch die Stadien 0 und I zusammen, so heben sie sich von den Stadien II bis IV deutlich ab (siehe Abb. 21): Einem Medianwert der Überlebenszeit der Gruppe 0 - I von 38 Monaten (Mittelwert 40,6 Monate) steht ein bedeutend kürzerer Wert von 11 Monaten (Mittelwerte 17,9 Monate) in der Gruppe Stadium II bis IV gegenüber. Im t-Test ergibt sich zwischen diesen beiden zusammengefaßten Gruppen einer auf dem 1 % - Niveau signifikanter Unterschied.

Nimmt man im Gegensatz zu der von Rai et al (76) vorgeschlagenen Stadieneinteilung die Pat. heraus die nur niedrig leukämische Blutlymphozytenzahlen, keine Milzvergrößerung oder weder Milz noch Lymphknotenvergrößerungen aufwiesen, so zeigt sich bezüglich der Überlebenszeit statistisch kein Unterschied der einzelnen Gruppen gegenüber dem Gesamtkollektiv, noch läßt sich ein signifikanter Unterschied innerhalb dieser 3 Gruppen finden, wie man dies aus den erheblichen Differenzen für die mittleren Überlebenszeiten (Abb. 19) vermuten könnte. Die mittleren Überlebenszeiten errechneten sich für die Gruppe der niedrig leukämischen Pat. auf 30,8 Monate, für die Gruppe der Pat. ohne Milzvergrößerung auf 39,9 Monate und für die Gruppe der Pat. ohne Milz- und ohne Lymphknotenvergrößerung auf 55,4 Monate.

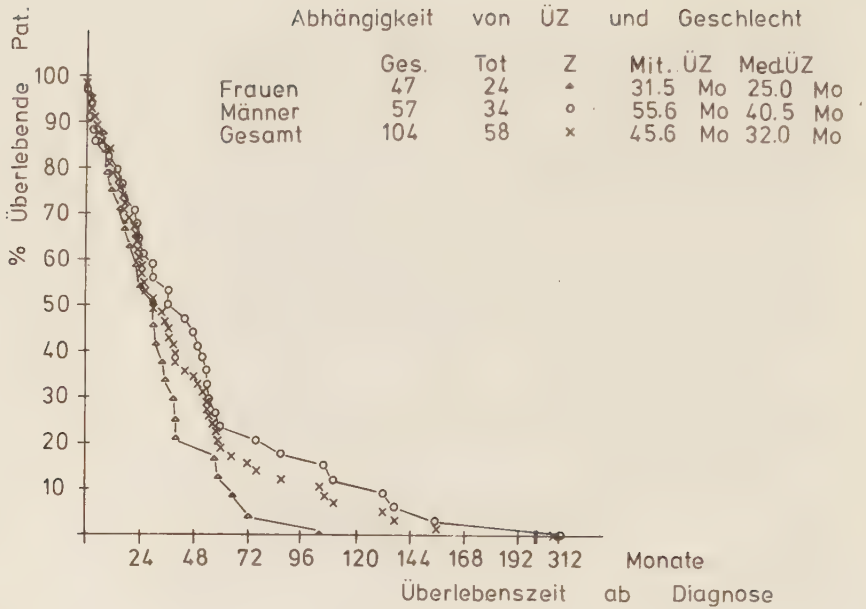


Abb. 16

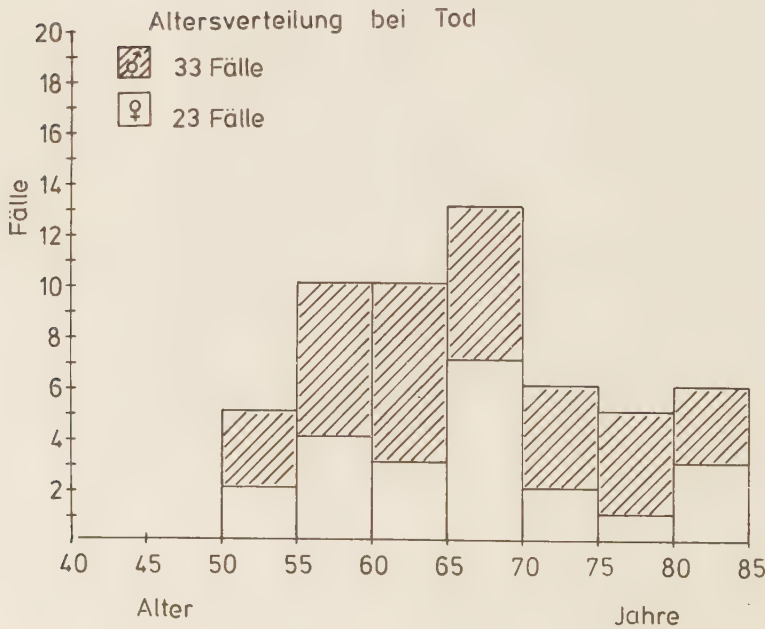


Abb. 17

Abhängigkeit von ÜZ und Erkrankungsalter

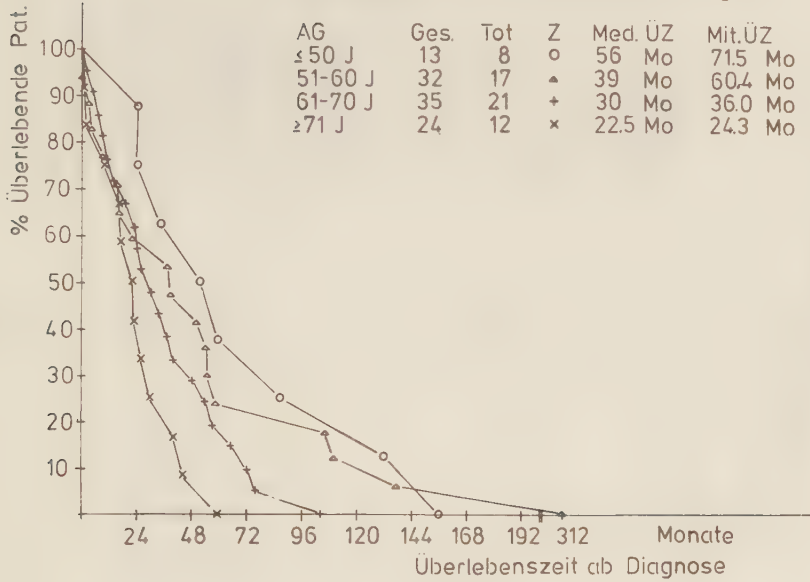


Abb. 18

Abhängigkeit von ÜZ und klin. Parametern

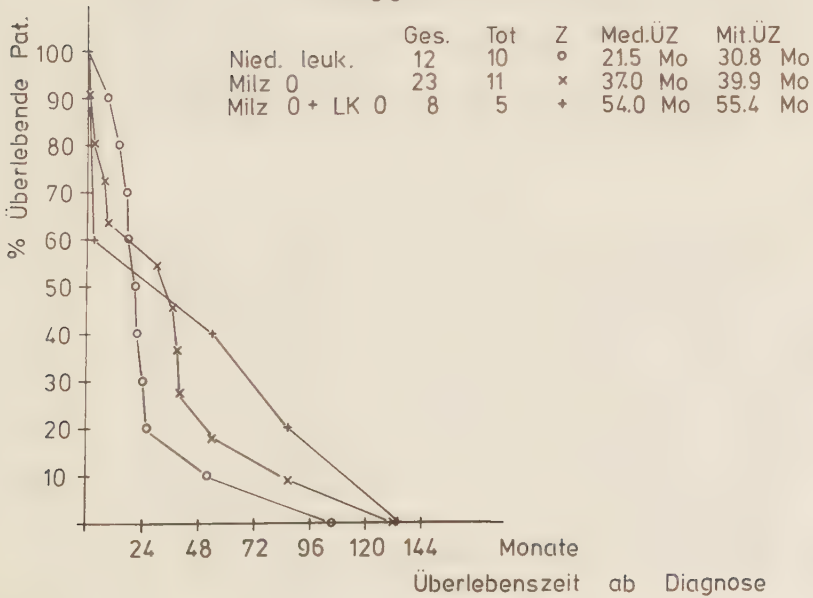


Abb. 19

Abhängigkeit von ÜZ und Erkrankungsstadium

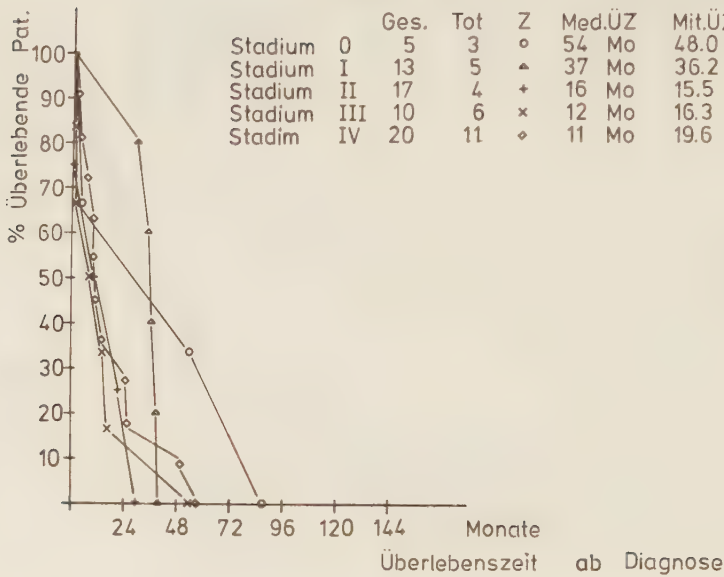


Abb. 20

Abhängigkeit von ÜZ und Erkrankungsstadium

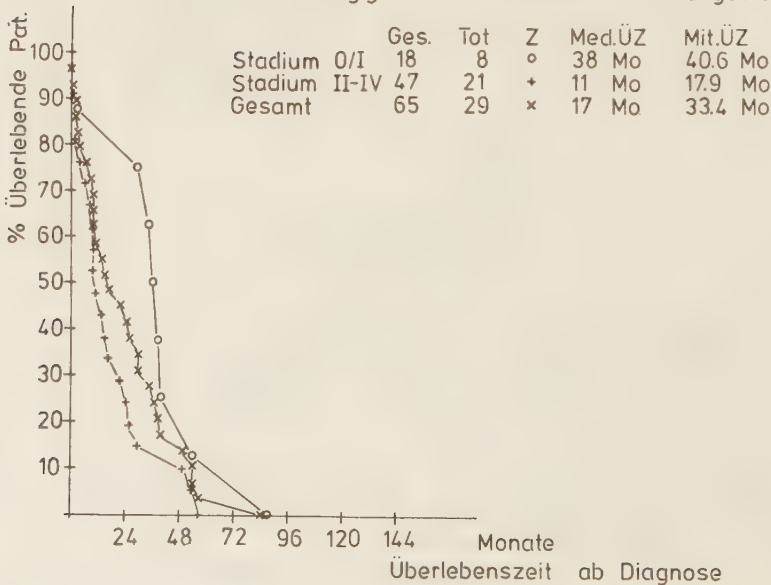


Abb. 21

5) Todesursachen

Die Todesursache für 45 Patienten, die unter unserer klinischen Beobachtung verstarben, sind in nachfolgender Tab. 20 wiedergegeben und dem größeren Patientengut von Hansen (49) gegenübergestellt.

Todesursache	Fallzahl abs. (n = 45)	Fallzahl rel.	Hansen (n = 161)
Infekte	18	40 %	63 %
Blutungen	7	15 %	3 %
Kachexie, Herzversagen	8	18 %	14 %
Niereninsuff.	4	9 %	
Folgen eines Zweitmalignoms	3	7 %	
Lebercoma	2	4 %	
Apoplexie	2	4 %	
unklar	1	2 %	13 %
Verschiedenes	-	-	7 %

Tab. 20: Todesursachen bei CLL; Eigene Fälle gegenübergestellt dem Fallgut von Hansen (49)

Hiernach erlagen die Patienten am häufigsten ihrer Erkrankung im Rahmen nicht beherrschbarer fieberhafter Infekte, welche bei uns für 7 Fälle als Pneumonie, 3 Fälle als Sepsis (einmal *B. proteus*, einmal *B. pyocyaneus*, einmal *Candida* Nachweis), 4 Fälle als Enterocolitis und ein Fall als tuberkulöse Meningitis spezifiziert wurden. Vergleicht man das in Abb. 22 aufgetragene Verhalten der Laborparameter der an Infekten verstorbenen Patienten mit dem Durchschnittsverhalten der Werte für alle Verstorbenen (siehe Abb. 4) und den

Werten für die aus anderen Ursachen verstorbenen Patienten, so zeigt sich im χ^2 -Test eine auf dem 1 %-Niveau signifikante Häufung von 72 % der Infekttoten im ausgeprägt hypogammaglobulinämischem Bereich unter 0,5 g/100 ml gegenüber 27 % der nicht an Infekt Verstorbenen. 4 Fälle (= 22 %) wiesen sogar Werte unter 0,3 g% auf, während sich in diesem Bereich keine Fälle der an anderen Komplikationen verstorbenen Patienten fanden. Gleichermaßen zeigten 72 % der Infekttoten ausgeprägte Granulozytopenien unter 1000/ul gegenüber 7 % der übrigen verstorbenen Patienten. Bei 10 von 13 Patienten war Kombination der extremen Erniedrigung beider Parameter gegeben, nur 3 der extrem hypogammaglobulinämischen Patienten wiesen Granulozytenwerte zwischen 1000 und 2000/ul auf; umgekehrt aber zeigten 2 Patienten mit Gammaglobulinwerten zwischen 0,5 und 0,8 g/100 ml Granulozytenwerte unter 1000/ul und selbst der einzige normogammaglobulinämische Patient erlag einer Proteus-Sepsis mit nur 1100 Granulozyten/ul. Extreme Hypogammaglobulinämien (unter 0,5 g/100 ml) fanden sich auch bei den nicht an Infekten verstorbenen Patienten in 27 %. Kombination dieses Symptoms mit einer extremen Granulozytopenie war allerdings in dieser Gruppe nur in einem von 8 Fällen zu verzeichnen (gegenüber 10/13 in der Infektgruppe). Bei Überprüfung der Krankheitsgeschichte dieses Patienten fand sich in den 2 Monaten vor seinem Ableben eine rezidivierende Soor-Pneumonie und nur eine präfinale Niereninsuffizienz ließ eine renale Todesursache vermuten. Nach Infekten waren in unserem Krankengut Blutungen die häufigste direkte Todesursache. In der Gruppe der Blutungspatienten fanden sich erwartungsgemäß in hohem Prozentsatz stark thrombozytopenische Werte (57 % unter 3000/ul und

85 % unter 50 000/ul gegenüber 15 % bzw. 23 % bei den übrigen Verstorbenen. Die Werte korrelierten auch im χ^2 -Test mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit für Thrombozytenzahlen unter 30 000/ul mit der Häufigkeit der Blutungstoten. Ein Patient mit normalen Thrombozytenwerten kam auswärts im Rahmen einer unbeherrschbaren Hämorrhoidalblutung in einen finalen Schockzustand. In den übrigen Laborparametern wies die Gruppe der an Blutungen verstorbenen Patienten keine signifikanten Abweichungen gegenüber dem Durchschnitt auf. Die Gruppe der unter anderen diversen finalen Phänomenen verstorbenen Patienten ist einerseits zu heterogen für eine detaillierte Analyse, zum anderen bietet sie im wesentlichen die oben dargestellte durchschnittliche Verteilung der Laborparameter.

HÄUFIGKEIT VON LABORPARAMETERN (% Pat)

INFEKT als TODESURSACHE

ANDERE TODESURSACHEN

LYMPHOZYTEN

0%	über $100 \times 10^3 / \mu l$	15%
22%	50 - 100×10^3 "	15%
16%	20 - 50×10^3 "	18%
16%	10 - 20×10^3 "	18%
44%	unter 10×10^3 "	33%

THROMBOZYTEN

0%	über $150 \times 10^3 / \mu l$	11%
11%	100 - 150×10^3 "	18%
50%	50 - 100×10^3 "	37%
11%	30 - 50×10^3 "	11%
17%	unter 30×10^3 "	22%

GRANULOZYTEN

0%	über $5 \times 10^3 / \mu l$	33%
0%	3 - 5×10^3 "	30%
6%	2 - 3×10^3 "	11%
22%	1 - 2×10^3 "	18%
72%	unter 1×10^3 "	7%

GAMMA-GLOBULIN

0%	über 1,5g / 100ml	4%
11%	1 - 1,5g "	14%
0%	0,8 - 1 g "	22%
16%	0,5 - 0,8g "	33%
72%	unter 0,5g / 100 ml	26%

ERYTHROZYTEN

17%	über $3,5 \times 10^6 / \mu l$	37%
83%	unter $3,5 \times 10^6 / \mu l$	63%

Abb. 22: Häufigkeit von Laborparametern bei Infekt als Todesursache und bei anderen Todesursachen.

V. Therapeutische Beeinflussbarkeit hämatologischer Parameter

In diesem Abschnitt sollte der Versuch unternommen werden, Einflüsse der bisher bei der CLL anerkannten Therapieformen auf die hämatologischen Parameter Hämoglobin, Lymphozyten- und Thrombozytenzahl im peripheren Blut, Milz- und Lymphknotengröße aufzuzeigen. Ausgewählt wurde die Anwendung von Chlorambucil, Cyclophosphamid und Milzbestrahlung jeweils als Monotherapie und in Kombination mit Corticosteroiden, weiter Corticosteroide als alleinige Therapie und die extrakorporale Blutbestrahlung (ECIB).

Vor jedem Behandlungsabschnitt wurden die oben genannten Parameter bestimmt und 2-4 Wochen nach Abschluß der Behandlung kontrolliert. Um den Einfluß der Therapiearten bei verschiedenen Ausgangsparametern zu prüfen, wurden Patienten, die einen der folgenden Ausgangswerte aufwiesen: Lymphozyten $> 50.000/\mu\text{l}$, Milz mehr als 10 cm unter dem Rippenbogen tastbar, generalisierte Lymphome gesondert beurteilt.

Nach einem Vorschlag von Ezdinli et al. (29) wurden als Bewertungsmaßstab für den Therapieeffekt folgende Kriterien übernommen: Ein positiver Therapieeffekt lag vor, wenn die periphere Lymphozytenzahl auf wenigstens $20.000/\mu\text{l}$ reduziert wurde, der Hämoglobinwert auf mindestens 12 g% anstieg und um mindestens 2 g% angehoben wurde, bei einer Thrombozytopenie mußte die periphere Thrombozytenzahl um mindestens $50.000/\mu\text{l}$ ansteigen, die Milzgröße mußte einen Rückgang um wenigstens 5 cm und die peripheren Lymphknoten eine Reduktion auf wenigstens die Hälfte aufweisen. Der Therapieeffekt wurde auch dann als positiv angenommen, wenn vor der Behandlung normale Werte für einzelne Parameter bei der Kontrolluntersuchung unverändert vorlagen.

Die Ergebnisse sind in den Abb. 23,24 und der Tab. 21 wiedergegeben. In den Abb. 23,24 stehen die Abkürzungen A=für Hämoglobin, L=für Lymphozyten, T=für Thrombozyten, M=für Milzgröße, N=für Lymphknoten. Die römischen Ziffern bezeichnen die nach der Höhe der Ausgangsparameter unterteilten Gruppen.

I : Gesamtes Patientengut einer Behandlungsgruppe

II : Periphere Lymphozytenzahl $> 50.000/\mu l$.

III: Milz mehr als 10 cm unter dem Rippenbogen

IV : Generalisierte Lymphknotenschwellung

Patienten mit mehreren dieser Auswahlmerkmale erscheinen in jeder dafür vorgesehenen Gruppe.

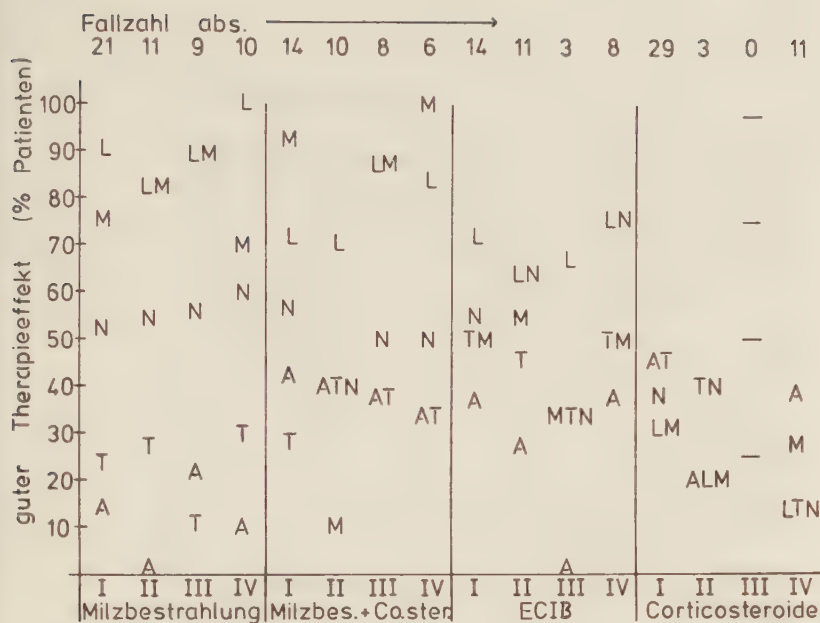
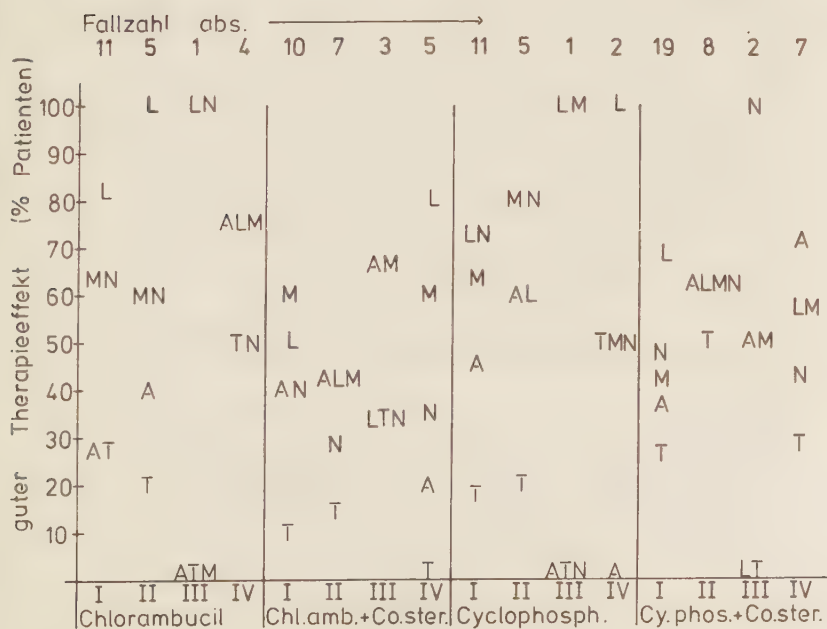


Abb. 23



	MI. BE.	MI. BE. +CORTI.	ECIB	CHL. AM.	CHL. AM. +CORTI.	CYC. PH.	CYC. PH. +CORTI.	MI. BI.	MI. BE. +CORTI.	ECIB	CHL. AM.	CHL. AM. +CORTI.	CYC. PH.	CYC. PH. +CORTI.
GESAMTKOLL. (GRUPPE I)	43,0	42,9	50	54,6	70	45,2	52,6	57,0	57,1	50,0	45,4	30,0	54,8	47,4
PER. LYMPHO >50.000/mm ³ (GRUPPE II)	36,4	40,0	54,6	60,0	71,4	20,0	25,0	63,6	60,0	45,4	40,0	28,6	80,0	75,0
MILZ >10 cm UNTER RIP BOG. (GRUPPE III)	23,3	37,5	66,6	100,0	33,3	100,0	50,0	76,7	62,5	33,4	∅	66,7	∅	50,0
GENER. PERIPH. LYMPHKNOTEN (GRUPPE IV)	30,0	33,4	37,5	25,0	60,0	50,0	28,6	70,0	66,6	62,5	75,0	40,0	50,0	71,4
BESSERUNG VON 0-II PARAMETERN (IN REL. %)							BESSERUNG VON III-V PARAMETERN (IN REL. %)							

Tab. : HÄUFIGKEIT VON PARAMETERANSTIEGEN UNTER THERAPIE
(Angaben in rel. %)

1. MILZBESTRAHLUNG:

In unserem Krankengut fanden wir 21 Behandlungszyklen mit ausschließlicher Milzbestrahlung; 11 Pat. wiesen vor Behandlung mehr als 50.000 Lymphozyten pro ul, 9 Pat. eine Milz größer als 10 cm unter dem Rippenbogen und 10 Pat. generalisierte Lymphome auf.

Die Lymphozyten zeigten bei allen Gruppen ein sehr gutes Ansprechen bei 80 - 100 % der Fälle. Der Rückgang der Milzgröße um wenigstens 5 cm lag in 70 - 90 % der Fälle vor und war in der Gruppe III (Milzgröße > 10 cm) am ausgeprägtesten. Die peripher vergrößerten Lymphknoten zeigten einheitlich in 50 - 60 % ein gutes Ansprechen. Thrombozytopenie und Anämie konnten unter alleiniger Milzbestrahlung nur in maximal 30 % verbessert werden.

Wie aus Tab. 21 zu ersehen, war bei der Gesamtheit dieses Kollektivs in 57 % der Fälle eine Besserung von 3 und mehr Parametern zu beobachten. Die Gruppe III (Milz > 10 cm) lag dabei im χ^2 -Test auf dem 1 % Niveau signifikant über dem Durchschnitt mit 76,7 % der Fälle. Für die Gruppen II (Lymphozyten 50.000/ul) und IV (generalisierte periphere Lymphome) war eine Differenz zwar evident, jedoch nicht mehr signifikant.

2. MILZBESTRAHLUNG MIT CORTICOSTEROIDKOMBINATION:

Zur Auswertung standen 14 Behandlungszyklen zur Verfügung; bei 10 Patienten lagen die Lymphozyten über 50.000/mm³, bei 8 war die Milz mehr als 10 cm unter dem Rippenbogen palpabel und bei 6 Pat. stellten sich peripher generalisierte Lymphome dar. (Abb. 23)

Die Reduktion der Lymphozyten gelang in 70-90 %, am besten bei Pat. mit Splenomegalie und generalisierten peripheren Lymphomen. Der Therapieeinfluß in Bezug auf die Milzgröße war bei den Gruppen I, III, IV in 85-100 % der Fälle positiv. Die Patienten mit einer ausgeprägten Ausgangslymphozytose enttäuschen mit einer Besserungsrate von nur 10 %. Die Lymphknoten zeigten bei allen Gruppen ein Ansprechen auf die Therapie in 40-60 % der Fälle. Anämie und Thrombozytopenie besserten sich in 30-45 % ohne Unterschied auf die Ausgangssituation. Eine therapeutische Wirksamkeit auf mehr als 3 Parameter war beim ganzen Kollektiv in 57,1 % zu erkennen, mit der höchsten Rate in Gruppe IV (generalisierte periphere Lymphome) mit 66,6 % und in Gruppe III (Milzgröße > 10 cm) mit 62,5 %. Die Unterschiede waren im χ^2 -Test jedoch nicht signifikant.

7. EXTRAKORPORALE BLUTBESTRAHLUNG: (ECIB)

In unserem Krankengut fanden sich 14 Behandlungszyklen mit ECIB. 11 Patienten hatten mehr als 50.000 Lymphozyten pro μ l, 3 eine Milzgröße über 10 cm unter dem Rippenbogen und 8 Pat. generalisierte periphere Lymphknotenvergrößerungen aufzuweisen. Die Lymphozyten wurden in allen Gruppen in 65-80 % auf das erforderliche Maß reduziert. Die Milz zeigte mit Ausnahme der Gruppe III (Milz > 10 cm) in 50-55 % der Fälle ein Ansprechen auf die Behandlung. Das Ergebnis in Gruppe III ist wegen der geringen Fallzahlen zu wenig aussagekräftig und wurde auch in den folgenden Betrachtungen nicht mehr berücksichtigt. Die Lymphknoten verringerten sich unter ECIB-Therapie in 55-75 % um wenigstens die Hälfte, am deutlichsten in der Gruppe IV (generalisierte periphere Lymphome).

Die Thrombozyten reagierten gleich bei allen Gruppen (Ausnahme Gruppe III) mit dem geforderten Anstieg bei 45-50 % der behandelten Patienten. Der Hämoglobinwert verzeichnete in 25-55 % einen positiven Therapieeinfluß, wobei die Gruppe II (Lymphozyten 50.000/ μ l) die niedrigste Anstiegsquote aufwies.

Im Gesamtkollektiv waren in der Hälfte der Fälle eine Verbesserung von 3-5 Parametern zu verzeichnen. Bei den Patienten mit mehr als 50.000 Lymphozyten pro μ l im peripheren Blut lag diese Rate mit 45,4 % unter dem Durchschnitt, die Pat. mit generalisierten peripheren Lymphomen mit 62,5 % Pat. über dem Durchschnitt. Beide Differenzen waren im χ^2 -Test nicht signifikant. Die Gruppe mit einer Splenomegalie (Milz > 10 cm) wurden wegen zu geringer Fallzahl nicht mit berücksichtigt.

4. CORTICOSTEROIDE:

Die Verabreichung von Corticosteroiden wurde hier mit aufgenommen, um die Auswirkung dieser Hormongruppe bei der CLL zu überprüfen. Insgesamt fanden sich 29 Behandlungszyklen mit ausschließlicher Corticosteroidmedikation, dabei 3 Fälle mit mehr als 50.000 Lymphozyten pro μ l und 11 Fälle mit generalisierten peripheren Lymphomen bei Therapiebeginn. Die Gruppen II und III wurden wegen mangelnder Fallzahlen nicht in die Betrachtung miteinbezogen.

Aus Abb. 23 ist das Verhalten der Parameter zu erkennen. Die Lymphozytenzahlen zeigten in Gruppe I (Gesamtkollektiv) einen positiven Therapieeffekt in

32 % und in Gruppe IV (generalisierte Lymphome) in 14 % der Fälle. In 26-32 % war die Milzgröße einem therapeutischen Einfluß unterworfen. Die Lymphknoten sprachen in der Gruppe I in 40 % in Gruppe IV jedoch nur in 10 % auf die Therapie an. Die Anämie besserte sich unter der Glukocorticoidgabe in Gruppe I in 47 % und in Gruppe IV in 40 %. Eine Besserung der Thrombozytopenie lag in Gruppe I bei 47 %, in Gruppe IV jedoch nur in 10 % vor.

5. CHLORAMBUCIL:

Mit dem Zytostatikum Chlorambucil wurden ohne Glukocorticoidkombination 11 Pat. behandelt, 5 fielen in die Gruppe II (periphere Lymphozytenzahl $> 50.000/\mu\text{l}$), 1 Pat. in die Gruppe III (Milz mehr als 10 cm unter dem Rippenbogen zu tasten) und 4 Pat. in die Gruppe IV (generalisierte periphere Lymphome). Die Gruppe III wurde in der folgenden Beschreibung bei nur 1 Fall nicht mit aufgenommen.

Die Lymphozytenzahlen wiesen hohe Therapieeffekt-raten auf. In Gruppe I lag diese bei 82 %, in Gruppe II bei 100 % und in Gruppe IV bei 75 %. Die Milz verkleinerte sich in der Gruppe I in 63 %, in Gruppe II in 60 % und in Gruppe IV in 75 % der Fälle um wenigstens 5 cm. Eine Verringerung der peripheren Lymphknoten um die Hälfte erfolgte etwa gleich bei den Gruppen I, II, IV in 50-63 %. Sehr unterschiedliches Verhalten für die einzelnen Gruppen zeigte der Hämoglobinwert; während in Gruppe I nur in 27 % der Fälle ein Therapieeinfluß erkennbar war, stieg die Quote in Gruppe II auf 40 % und in Gruppe IV auf 75 % an. Ein Anstieg der Thrombozyten bei vor-

liegender Thrombozytopenie erfolgte in Gruppe I in 27 %, in Gruppe II in 20 % und in Gruppe IV in 50 % der Fälle.

Beim Gesamtkollektiv war eine Besserung von 3 und mehr Parametern in 45,4 % der Fälle, bei den Pat. mit über 50.000 Lymphozyten in 40 % und bei den Patienten mit generalisierten peripheren Lymphomen in 75 % der Fälle zu beobachten.

6. CHLORAMBUCIL MIT CORTICOSTEROIDKOMBINATION:

Insgesamt lagen 10 Behandlungszyklen vor, 7 Pat. fielen in die Gruppe II (periphere Lymphozytenzahl größer als 50.000/ul), 3 Pat. in die Gruppe III (Milz mehr als 10 cm unter dem Rippenbogen tastbar) und 5 Pat. in die Gruppe IV (generalisierte periphere Lymphome). Die Gruppe III blieb wegen geringer Fallzahl von der Erörterung ausgeschlossen.

Bei den peripheren Lymphozyten wurde in Gruppe I eine Besserung in 50 %, in Gruppe II in 42 % und in Gruppe IV in 80 % verzeichnet. Die Milz sprach in Gruppe I und IV in 60 %, in Gruppe II in 42 % auf die Therapie an. Die peripheren Lymphome verringerten sich gleichmäßig in allen Gruppen in 33-40 % der Fälle um die Hälfte. Die Anämie konnte in Gruppe I und II bei 40 %, in Gruppe IV nur bei 20 % positiv beeinflußt werden. Eine Thrombozytopenie konnte unter dieser Therapie nur in 0 % bis maximal 15 % gleich schlecht in den Gruppen I, II und IV beseitigt werden.

Eine Besserung von 3-5 Parametern zeigte sich beim Gesamtkollektiv nur in 30 %, bei den Patienten mit hohen Ausgangslymphozytenzahlen in 28,6 % und bei Patienten mit generalisierten peripheren Lymphomen in 40 % der Fälle. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

7. CYCLOPHOSPHAMID:

In unserem Krankengut wurden insgesamt 11 Pat. (Gruppe I) mit dieser zytostatischen Substanz als Monotherapie behandelt. In diesem Kollektiv fanden sich 5 Pat. mit mehr als 50.000 Lymphozyten pro μ l (Gruppe II), 1 Pat. mit einer Milz, größer als 10 cm unter dem Rippenbogen tastbar (Gruppe III) und 2 Pat. mit generalisierten peripheren Lymphomen (Gruppe IV). Die Gruppen III und IV fanden wegen geringer Fallzahl im Folgenden keine Berücksichtigung.

Positiven Therapieeinfluß auf die Lymphozytenzahl beobachtete man in Gruppe I bis 73 %, in Gruppe II bei 65 % der Fälle. Eine Milzverkleinerung war in Gruppe I bei 63 %, in Gruppe II in 80 % zu verzeichnen. Bei beiden Gruppen etwa gleich häufig kam es in 73-80 % der Fälle zu einem geforderten Lymphknotenrückgang. Der Hämoglobinwert stieg in Gruppe I bei 45 %, in Gruppe II in 60 % der Pat. nach den beschriebenen Kriterien an. Nur eine geringe Besserung erfolgte bei einer Thrombozytopenie, dort lagen die Therapieeffektraten bei beiden Gruppen bei 13-15 %. Eine Besserung von 3 und mehr Parametern wurde beim Gesamtkollektiv in 54,8 %, bei Gruppe II (Lymphozytenzahl $>50.000/\mu$ l) dagegen in 80 % der Fälle beobachtet und war somit im χ^2 -Test auf dem 1 % Niveau statistisch signifikant.

8. CYCLOPHOSPHAMID MIT CORTICOSTEROIDKOMBINATION:

Bei insgesamt 19 Pat. kam diese Therapiemöglichkeit zur Anwendung, 8 Pat. fielen dabei mit einer peripheren Lymphozytenzahl über 50.000/ μ l in Gruppe II 2 Pat. mit einer Milz die mehr als 10 cm unter dem

Rippenbogen zu tasten war in Gruppe III und 7 Pat. mit generalisierten peripheren Lymphomen in Gruppe IV. In der Besprechung der Ergebnisse blieb Gruppe III wegen mangelnder Zahl an Behandlungszyklen unberücksichtigt.

Das Verhalten der Lymphozyten ließ etwa gleich in den 3 Gruppen einen positiven Therapieeffekt in 57-69 % der Fälle erkennen. Der therapeutische Einfluß auf die Milzgröße zeigte Unterschiede von 43 % in Gruppe I, 62 % in Gruppe II und 57 % in Gruppe IV. Vergrößerte periphere Lymphknoten sprechen in Gruppe I bei 46 %, in Gruppe II bei 62 % und in Gruppe IV bei 43 % der Fälle gut auf die Therapie an. Die Anämie wies in Gruppe I bei 36 %, in Gruppe II bei 62 % und in Gruppe IV in 72 % der Fälle einen positiven Therapieeffekt auf. In Gruppe I und IV besserte sich eine Thrombozytopenie unter der Behandlung nur in 27-28%, in Gruppe II jedoch in 51 % der Fälle.

Aus Tab. 21 ist zu erkennen, daß in Gruppe I eine Besserung von 3 und mehr Parametern nur in 47,4 % der Patienten zu finden war, während in Gruppe II diese Quote bei 75 % und in Gruppe IV 71,4 % betrug und im χ^2 -Test auf dem 1 % Niveau statistisch signifikant für beide Gruppen höher lagen als für das Gesamtkollektiv.

D. Diskussion

Im Folgenden sollen die erhobenen Befunde zunächst mit jeweils verfügbaren Literaturangaben verglichen werden. Induktiv werden so Aspekte zu einer nosologischen Diskussion der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) gewonnen.

1. Geschlechtsverteilung

Die geringe Verschiebung im Geschlechterverhältnis auf 1,2:1 männliche zu weibliche Patienten kontrastiert mit den Literaturangaben, wo sich bis 1960 in allen Statistiken eine Verteilung von mindestens 2,3:1 zugunsten der männlichen Patienten fand (50). Im letzten Dezennium wuchs der Anteil weiblicher Erkrankungen in den Statistiken langsam an und betrug bei Zippin (111) 1,9:1, bei Hansen (49) 1,8:1; und bei Rai et al. (76) 1,6:1. In unseren Daten ist diese Tendenz verstärkt.

Aus dem hohen Überwiegen männlicher Erkrankter ließen sich endokrinologische Hypothesen ableiten (50). Endokrinologische Befunde über erniedrigte Androgenspiegel bei männlichen CLL-Patienten wiesen ebenfalls in diese Richtung (40). Die zunehmend gleiche Verteilung der Erkrankung unter den Geschlechtern läßt allerdings rein geschlechtsgebundene endokrinologische Interpretationsversuche in den Hintergrund treten; bei der generellen Bedeutung des Steroidstoffwechsels für die Regulation der lymphatischen Zellreihe (26, 107) ist jedoch eine allgemeine Dysregulation, die durch geschlechtsspezifische Unterschiede in den Steroidwerten leichter zur Ausprägung gelangen, erwägenswert. So zeigte Gallagher (40) z.B. neben einer Erniedrigung von Androgenmetaboliten eine Verschiebung unter den Cortisol-Metaboliten zum Tetrahydrocortison.

2. Altersverteilung

Die Altersverteilung entspricht im Aufbau weitgehend den Ergebnissen anderer Untersucher (49, 111), allerdings ist der relative Anteil der Altersgruppe vom 50.-59. Lebensjahr ausgeprägter als dort.

Die signifikante Häufung von CLL Fällen jenseits des 50. Lebensjahres ist klinisches Allgemeingut (103) und ausführlich belegt (94, 108). Bei Zippins (111) großem Fallgut von 839 Pat. fanden sich 80 % der Erkrankungen zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr, bei uns fast kongruent 80,9 %.

Ein spezielles Problem stellen die in fast allen Statistiken erwähnten Einzelfälle von CLL vor dem 40. Lebensjahr oder gar in jugendlichem Alter dar. Wo derartige Fälle mit Einzeldaten belegt sind, zeigen sich erhebliche Atypien gegenüber klassischen CLL - Bildern. 2 Fälle, die bei Hansen (49) beschrieben werden, sind z. B. bei genauerer Analyse eher als Stammzellenleukämie oder als lymphoblastisches Lymphosarkom anzusprechen. Ein in unserer Kartei als CLL geführter weiblicher Fall (Pat. V.C.), wies nach eingehender Nachprüfung ein IgM Paraprotein und niedrig leukämische Werte auf, dürfte somit eher einem M. Waldenström bzw. einem Immunozytom (vgl. S. 24) zuzuordnen sein. So entspricht unser Krankengut dem zytologisch und immunologisch eingehend untersuchten Material von Westerhausen (106), wo sich kein Fall von CLL vor dem 40. Lebensjahr fand.

Durch dieses altersmäßig späte Einsetzen der Erkrankungen unterscheidet sich die CLL von allen anderen Leukosen (4). Auf der anderen Seite ist dieses Altersverteilungsmuster dem der Non-Hodgkin-Lymphome allgemein analog (10, 85) und ähnelt dem der allgemeinen Tumorinzidenz mit zunehmendem Alter (87, 94). Es müssen verschiedene Erklärungsmodelle für die Manifestation der Erkrankung erst nach dem 40. Lebensjahr und ihre merkliche Expansion vom 45. Lebensjahr an diskutiert werden:

- a) In Analogie zur allgemeinen Theorie immunologischer Tumorgenese (90) begünstigt das Nachlassen der "Immun-Surveillance" in zunehmendem Alter die Entwicklung sonst eliminierter maligner Zellklone und führt zu ihrer allmählichen Ausdehnung. Diese Möglichkeit erfährt eine Einschränkung dadurch, daß die für die Tumabwehr allgemein zuständigen T-Lymphozyten gerade in den Anfangsstadien der Erkrankung ohne Aktivitätseinschränkung vermehrt vorliegen (16).
- b) Analog der Zunahme autoimmunologischer Phänomene im Alter (102) könnte sich ein Autoantikörper gegen normale Lymphozyten entwickeln, der durch ihre Blockierung die Mechanismen der Wachstumsregulation völlig paralysiert. Ein solcher Autoantikörper war allerdings bislang noch nicht nachweisbar. Perera und Pegrum (70) vermuten allerdings, daß an den Oberflächen der CLL-Lymphozyten eine passive Beladung mit den monoklonalen Immunglobulinen stattfinden könnte und somit "markierte" T-Zellen vorzufinden wären. Dieser Ansatz erklärt aber nicht, wie es zu einem allmählich komplettem Erliegen der normalen B-Zellpopulation ohne nachweislichen Ersatz durch einen pathologischen sekretorischen B-Zelltyp kommt.
- c) Auch nicht immunologische, jenseits des 40. Lebensjahres einsetzende Veränderungen könnten natürlich zur Entwicklung und Begünstigung der spezifischen Störung der Lymphozyten bei CLL führen. Hier wären metabolische und endokrinologische Möglichkeiten naheliegend.
- Der gestörte Glykogenstoffwechsel der CLL-Lymphozyten (11) erinnert an Angaben von Lisker (61) über eine überzufällige Häufung gestörter Glukosetoleranz bei CLL-Patienten. Somit wäre ganz allgemein eine altersbedingte Glukoseutilisationsstörung denk-

bar, die zur Funktionsbeeinträchtigung der CLL-Lymphozyten führt.

Die endokrinologischen Möglichkeiten wurden bereits oben bei der Geschlechtsverteilung angesprochen. Bei der gegebenen Altersverteilung wären die post-klimakterischen Veränderungen der hormonellen Homöostase ganz allgemein als begünstigendes Prinzip zu erwägen, die zur rascheren Entwicklung der Lymphozytendysregulation beitragen. Die suppressorische Wirkung von Östrogenen auf das Thymus-abhängige Lymphozytensystem ist bekannt (27) und 19-Nortestosteron stört die Entwicklung der B-Reihe (9).

- d) Bei der CLL handelt es sich um eine unterschiedlich lange, zu statistisch normal verteilten Zeitpunkten vor dem Manifestationsalter einsetzende erworbene Störung. Eine extrem langsame Progredienz brächte ein manifestes Faßbarwerden erst in bedeutend späterem Alter. Beispiele von oft über Jahre hin, ohne merkliche Expansion verlaufende Fälle könnten für diese Theorie sprechen.

In jedem Fall widerspricht das nach Diagnosestellung mehr oder minder rasche exponentielle Wachstum einer kontinuierlichen Rekrutierung neuer Tumorzellen aus normalen Zellen und ist eher mit einem singulären malignen Transformationsereignis vereinbar. Daraus ergibt sich, daß die Entwicklung der CLL-Zellreihe monoklonal wäre, wofür auch ihr einheitlicher Immunglobulinbesatz spricht. Bei der extrem langsamen Neuproduktion von CLL-Lymphozyten (92) und den durchschnittlichen Verdoppelungszeiten von 8 Monaten mit einer Varianz zwischen 50 und 100 Tagen (49, 97) kann der Zeitraum bis zu einer klinisch und labormäßig erfaßbaren Manifestation in der Tat auf Jahre veranschlagt werden. Die genannte Varianzbreite, entsprechend den Akkumulationsverläufen unserer Patien-

ten (Abb. 13, 14, 15) könnte dann letztlich eine statistische Verteilung des latenten Krankheitsbeginns bedingen.

3. Familienanamnese

Die Familienanamnese wies keine sicheren statistischen Häufigkeiten von Malignomen gegenüber einem Normalkollektiv auf (30), allerdings sind die Daten durch nicht völlige Überschaubarkeit der Verwandtenzahl in den Anamnesen nur beschränkt verwertbar; ebenso konnten die Angaben über maligne Bluterkrankungen nicht weiter eingegrenzt werden. Rechnet man die 6 positiven Angaben auf eine minimale Verwandtenzahl von 7 (4 Großeltern, 2 Eltern, 1 Geschwister) bei 100 Patienten um, so ergäbe sich eine Inzidenz von $6/700 = 0,85 \%$. An vergleichbaren Daten über die Leukosen insgesamt gibt Court-Brown (19) 5-6,2 Todesfälle/100.000 Einwohner pro Jahr an, Clemmesen (18) 7,8/100.000.

Unter der Annahme, der Beobachtungszeitraum unseres Patientengutes erstreckte sich durchschnittlich über 40 Jahre, ergäbe sich eine Hämoblastosehäufigkeit von 0,02 Patienten-Angehörigen pro Jahr, was einer 3-4 fachen Häufung gegenüber den Durchschnittswert entspricht. Jedoch müssen die Kalkulationen aufgrund mehrerer unbekannter Größen als nicht signifikant angesehen werden.

Vergleichen wir die gezeigten 0,85 % mit dem, von Gunz und Veale (47) für die lebenslängliche Erwartung angegebenen Wert an CLL zu erkranken von 2 %, so kann man aus unserem Patientengut sicher keine Häufung bei positiver Familienanamnese ablesen.

Eine familiäre Häufung speziell von CLL konnte bisher auch an größeren Kollektiven nicht statistisch belegt werden (49, 52, 111), allerdings gibt es eine Reihe von Einzelbeobachtungen von "CLL-Familien" (99). Bei Erkrankung von 3 Geschwistern war dies einer inzestuösen

Abkunft korrelierbar (35). In einer analogen Familie ließ sich bei 3 CLL-Patienten der einmalige Nachweis einer Chromosomenanomalie erbringen (23). Diese offenbar genetischen Faktoren lassen die Möglichkeit eines konnatalen oder früh erworbenen Defektes diskutieren.

4. Soziologische Anamnese:

Die soziologische Anamnese erbrachte bei 70 Pat. aus Großstädten und nur 2,7 % aus Bereichen der Landbevölkerung einen signifikanten Wert, da trotz des primären Einzugsbereiches von München die Klinik unselektioniert über 1/3 des hämatologischen Krankengutes von Oberbayern aufnimmt.

Überlegungen, die zur exogenen Genese anderer Hämoblastosen aufgrund einer Häufung unter der ländlichen Bevölkerung angestellt wurden (64), lassen sich bei unserem Ergebnis kaum auf die CLL übertragen.

Aus den Angaben zur Berufs- und Expositionsanamnese ergeben sich keine Auffälligkeiten. Auch Fraumeni und Miller (34) sehen keine Abhängigkeit vom sozialen Status.

5. Anamnestiche Latenzzeit

Die Zeit vom Einsetzen sicher der nachfolgend diagnostizierten Krankheit zuordenbarer Symptome bis zur Diagnosestellung errechnete sich auf durchschnittlich 18 Monate.

Eine derartige Latenzzeit von subjektiver Anamnese bis zur Diagnose ist nicht zu verwechseln mit einer möglicherweise pathophysiologischen Latenz des Krankheitsprozesses von inkommensurabilem Ausmaß.

Unser Wert liegt in der Größenordnung der 16 Monate bei Carneskog (15), der 14 Monate bei Gross (44), der 13 Monate bei Boggs (8) und der 10,8 Monate bei Hansen.

T a b e l l e 22

HÄUFIGKEIT VON SYMPTOMEN IN DER ANAMNESE VON CLL-
PATIENTEN VOR DIAGNOSESTELLUNG
(in % der Pat. verschiedener Untersucher)

Autoren:	PISCIOTTA (1957)	SCOTT (1957)	V.GROSS et al (1958)	HEILMEYER et al (1959)	BOGGS et al (1966)	HANSEN et al (1973)	eigene Beobach- tungen
Fallzahl	81	212	232	160	130	189	
Abgeschlagenheit und Müdigkeit	32	24	31	50	20	26	21,1
Lymphknoten- schwellungen	20	43	58	44	39	45	29,0
Gewichtsverluste		9	11	18			2,6
Milzdruck		5		8		11	6,6
"abdominal pain"	12	7	22				2,6
Infekthäufung	25	13		6	25	12	19,7
Schweißneigung	-	-	4	7	-	20	-
Blutungen	6	5		1	6	6	6,6
Hautinfiltrate	-	7	-	5	-	-	-
Herpes zoster				2			3,9
CLL als Zu- fallserkennung	58	13			24	16	19,0

6. Subjektive Erstsymptome

Die von uns beobachteten subjektiven Erstsymptome sind in Tabelle 22 den Angaben der Literatur gegenübergestellt (8, 44, 49, 51, 71, 81). Das bei der Mehrzahl der Autoren führende Symptom ist, wie bei uns, die von den Patienten bemerkten Lymphome. Hierbei ließ sich spezifizieren, daß von den insgesamt 29 % der Patienten, denen vergrößerte Lymphknoten aufgefallen waren, 22,4 % einen Tastbefund nur in 1-2 Regionen, 6,6 % aber Lymphome in allen Regionen angaben.

Als zweithäufigstes Symptom wurde bei uns, wie bei der Mehrzahl der Beobachter, ominöse Allgemeinsymptomatik im Sinne von Müdigkeit und Abgeschlagenheit beklagt. Obwohl Blässe nur in 6 % auffiel, entspricht der Prozentsatz von Patienten der angegebenen Allgemeinsymptomatik gut den 21 % der Patienten, die bei Diagnosestellung eine Anämie mit weniger als 3,5 Mio. Erythrozyten/ul aufwiesen und erinnert daran, daß auch Hansen (49) diese Allgemeinsymptome stets der Anämie korrelieren konnte.

Als nächsthäufiges Symptom folgt in Übereinstimmung mit der Literatur die spontane Angabe gegenüber früher gehäufte Neigung zu Infekten, wobei nach Angaben der Patienten banale "grippale" Infekte im Vordergrund standen. In gleicher Häufigkeit wie bei uns (6,6 %) werden initial Blutungen verzeichnet, obwohl bei der späteren Diagnosestellung nur 3,2 % der Patienten Thrombozytenwerte unter 30.000/ul aufwiesen. Ebenfalls nur 6,6 % bemerkten ein Druckgefühl im linken Oberbauch, obwohl bei Diagnosestellung in 62 % der Pat. eine deutliche Splenomegalie festgestellt wurde.

Gegenüber früheren Erhebungen (Tabelle 22) fällt neben der Kongruenz in den Hauptsymptomen auf, daß z.B. Gewichtsverluste in unserer Zeit nicht mehr so häufig beklagt werden und daß die früher häufigen Hautinfil-

trate seltener vorzukommen scheinen.

Allgemein ist zu betonen, daß in der Regel die aufgeführten Symptome nicht einzeln verzeichnet wurden, sondern Kombinationen jeder Art vorherrschend waren, wobei die Kombination von Lymphknotenschwellungen, allgemeiner Abgeschlagenheit und Infektlabilität in ihrer Häufigkeit im Vordergrund stand (4,23, 108). Insgesamt gewinnt man bei einem Vergleich der subjektiven Angaben von Patienten mit den objektiv feststellbaren Symptomen den Eindruck einer hochgradigen Indolenz und Tendenz zur Verdrängung und zur Nichtbeachtung von Veränderungen des eigenen Befindens und Körperzustandes im Sinne eines "Denyal". Hierzu trägt sicher einerseits das relativ hohe Durchschnittsalter der Patienten, andererseits die gleichsam unmerklich langsame Symptomentwicklung bei. Diese Tatsache wird durch den hohen Anteil an Zufallsdiagnosen im Rahmen von Routineuntersuchungen unterstrichen. Bei diesen Patienten bestanden zwar keine subjektiven Beschwerden, objektiv waren aber neben den typischen Blutbildveränderungen durchaus Befunde zu erheben, die eine gute Übereinstimmung mit denen des übrigen Patientengutes aufwiesen. Dieser Anteil an Zufallsdiagnosen war in früheren Studien oft noch höher (Tab. 22), erreichte aber bei dem großen Material von Hansen mit 16 % etwa die Größenordnung unseres Ergebnisses.

7. Klinische Befunde

Die klinischen Befunde sind in Tab. 23 vergleichbaren Ergebnissen anderer Autoren (49, 51, 111) gegenübergestellt. Demnach liegt, bei allen Untersuchungen gemeinsam die größte Häufigkeit bei Lymphknoten- und Milzvergrößerungen, gefolgt von Allgemeinsymptomen.

a) Lymphknoten:

Von speziellem Interesse ist es, daß in allen Untersuchungen mindestens 20 % der Patienten initial peripher keine palpablen Lymphome aufwiesen. Hierzu ist

T a b e l l e 23

KLINISCHE SYMPTOME VON CLL-PATIENTEN ZUM ZEITPUNKT
DER DIAGNOSESTELLUNG
(in % der Patienten)

	HEILMEYER et al (1959)	ZIPPIN et al (1973)	HANSEN (1973)	eigene Beobachtungen
<u>Reduzierter</u>				
<u>Allgemeinzustand</u>	48	42 44		35
<u>Kachexie</u>		15 16		15
<u>Starke Blässe</u>	34		20	22
<u>Lymphknoten-</u>				
<u>schwellungen</u>	77	60 72	80	75
<u>Milzvergrößerung</u>	72	60 64	47	62,1
bis Nabelhöhe	58		38	56
bis kl. Becken	14		9	6
<u>Lebervergrößerung</u>	45		30	60
<u>Blutungszeichen</u>	4	21 17	9	22
<u>Leukäm. Haut-</u>				
<u>infiltrate</u>	5		7	2

das Ergebnis der Lymphographie von Bedeutung, wo sich zeigte, daß $\frac{3}{4}$ der Patienten ohne periphere Lymphknotenvergrößerung bereits zur Zeit der Diagnosestellung abdominelle Lymphome aufwiesen und daß erwartungsgemäß (49,51) kein Patient mit peripheren Lymphomen abdominell unbefallen war. In Anbetracht der Gesamtzahl von Patienten ohne periphere Lymphome bei Diagnosestellung ergaben sich nur 6 % ohne klinischen oder röntgenologischen Lymphknotenbefall unter Einschluß der abdominellen Lymphknotengruppen.

Bei der Aufteilung des Lymphknotenbefalles fielen 10 % mit nur einer befallenen Region auf und weitere 10 % mit nur 2 Regionen, von denen aber bereits $\frac{1}{3}$ ober- und unterhalb des Zwerchfells verteilt waren.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung stellten sich bei 95 % der Pat. generalisierte Lymphknotenvergrößerungen auch ohne lymphographische Erhebung ein (Tab. 18). Somit blieben also maximal 5 % der Patienten im gesamten Verlauf ohne deutliche Ausbildung von Lymphknotenbefall.

Hansen (49) berichtet von 13 % auch autoptisch lymphomfreien Patienten. Eine histologische Untersuchung brachte bei 14 von 109 Fällen nur in einem einzigen Fall eine normale Lymphknotenstruktur. Alle diese Fälle waren therapiert.

Harwerth (50) betont, daß das atypische Fehlen von Lymphomen während des gesamten Krankheitsverlaufs gehäuft bei sub- aleukämischen CLL-Formen vorkomme. Diese Aussage konnte für unser Patientengut nicht bestätigt werden, da bis auf 1 Fall alle Patienten mit fehlenden Lymphomen eine deutliche Lymphozytose über 20.000/ μ l aufwiesen.

b) Milzvergrößerung:

Die in 62 % klinisch zu beobachtende Milzvergrößerung liegt in der Größenordnung anderer Autoren ebenso wie die Angabe, daß in 56 % die Milzgröße die Nabelhöhe nicht überschreitet. Die Fälle mit einem Splenogigantismus fanden sich bei uns in 6 %, d. h. nur wenig niedriger als bei Hansen (49) mit 9 % und bei Heilmeyer (51) mit 14 %.

In einer Reihe von Studien (49, 50) wird bei 10-20 % der CLL-Fälle die Kombination von Splenogigantismus mit fast völlig fehlender Lymphadenopathie und sub-aleukämischen Blutbildern angegeben.

Bei unseren Fällen mit Milzvergrößerung bis ins kleine Becken fand sich dieses Ergebnis nicht bestätigt, da unter allen Fällen mit Gigantosplenomegalie nur 3 Patienten ohne Lymphome zu sehen waren; in jedem Fall trat eine Blutlymphozytose über 20.000/ μ l zu Tage.

Im gesamten Verlauf sah man bei 73 % der Pat. eine klinische Milzvergrößerung, wobei jedoch stets zu berücksichtigen bleibt, daß Milzen selbst bei einer Vergrößerung auf 600 g nur in der Hälfte der Fälle palpatologisch erfaßt werden (32), so daß der tatsächliche Anteil noch höher liegen dürfte.

c) Blutungen:

Von den übrigen spezifischen klinischen Symptomen bei Diagnosestellung nehmen die Blutungszeichen einen beachtlichen Anteil ein; die Häufigkeit entspricht den vergleichbaren Literaturangaben (Tab. 23). Im weiteren Verlauf steigt der Prozentsatz der Patienten mit Blutungszeichen nur mehr wenig auf 26 % an. Auf den Zusammenhang mit den Thrombozytenwerten wird unten nochmals eingegangen.

d) Unspezifische Symptomatik:

Neben diesen mehr spezifischen Symptomen finden sich in Übereinstimmung mit der Literatur (Tab. 23) in einem hohen Prozentsatz Angaben über Abgeschlagenheit und Leistungsverlust, so daß bei Diagnosestellung bereits 35 % in reduziertem Allgemeinzustand und etwa 15 % in kachektischem Zustand anzutreffen waren.

8. Laborbefunde

a) Lymphozyten:

In allen Fällen lag die Blutlymphozytenzahl über 5000/ μ l.

Nach Plenert und Heine (72) sind die Normalwerte für Erwachsene zwischen 1500 und 3500/ μ l und nach Bege-
mann und Harwerth (1) zwischen 1000 und 3600/ μ l anzusetzen.

Damit läge primär bei allen Patienten eine absolute Lymphozytose vor. Setzt man das Maß reaktiv möglicher Lymphozytose bis maximal 10.000/ μ l (54) an, so liegen 91 % unserer Patienten darüber; 15 % zeigten hochleukämische Werte über 100.000 Lymphozyten/ μ l, mit einem Maximum bei 600.000/ μ l.

Der Expansionsmodus läßt übereinstimmend mit den Untersuchungen von Hansen (49) und Schiffer (79) eine exponentielle Vermehrung des Lymphozyten bei individueller Konstanz erkennen und weisen darüber hinaus auf eine monoklonale Zellenentwicklungsreihe hin (97).

Die in breiter Streuung von 4 bis 100 Monaten gefundene Verdoppelungszeit, mit ausnahmsweise möglichen spontanen Umschlägen unter der Einwirkung unserer Therapie läßt damit auch die unterschiedliche Progredienz im klinischen Bild erklären. In jedem Fall muß das Phänomen der konstanten Verdoppelung und Progredienz unabhängig von der Ausgangshöhe des Zellviveaus als den Regeln eines regulierten Wachstums widersprechend angesehen werden (9, 96).

Als ein weiteres Charakteristikum der CLL muß die primäre Generalisation mit Knochenmarksinfiltration angesehen werden, so daß nach der Rye-Klassifikation stets ein Stadium IV vorliegt. Diese Feststellung, die in alle Beschreibungen Eingang gefunden hat (4, 41, 78), ist auch in unserem Patientengut nachweisbar. In 100 % der Fälle lag der Lymphozytenanteil an den kernhaltigen Zellen im Knochenmark über 30 %. Dies bedeutet bei einer fluktuierenden Normgrenze von 5-15 % (2, 4) in jedem Fall eine Vermehrung. In über der Hälfte der Fälle (51 %) waren sogar über 80 % der Keimzellen Lymphozyten, in 32 % der Fälle 50-80 % und in 70 % der Pat. 30-50 %.

Analog unserem Befund sah Westerhausen (106) in keinem von 65 Fällen einen negativen Knochenmarksbefund. Nach Klima (57) kann in einem früheren Stadium eine eindeutige Infiltration fehlen; Hansen (49) konnte ein derartiges Beispiel verfolgen und fand 3 Monate später eine 75 %-ige Knochenmarkslymphozytose.

Hierzu ist aber an den Befund von Hougie (53) zu erinnern, daß die lymphatische Expansion ins Knochenmark initial sporadisch verteilt vor sich gehen könnte und somit nicht jede Biopsie repräsentatives Material erbringen müsse.

b) Granulozyten:

Bei der Betrachtung der Granulozytenwerte fällt bei 22 % der Pat. bei Diagnosestellung eine absolute Granulozytopenie unter 2000/ μ l, bei 10 % sogar unter 1000/ μ l auf.

Als Normgrenze dürfen 2000-3200 segmentkernige Neutrophile Granulozyten/ μ l angesehen werden (72). Demnach lagen 78 % unserer Patienten noch im Normbereich. Die früheren Angaben von Miller (66), wonach absolute Granulozytopenien selten sind, konnten wir nicht bestätigen, da von 22 % Pat. mit weniger als 2000 Granulozyten/ μ l, die Hälfte sogar Werte unter 1000/ μ l aufwiesen. Auch Hansen (49) fand in seiner Untersuchung

im ganzen Krankheitsverlauf in 28 % eine Granulozytenverminderung auf Werte unter 1500/ μ l, (bei uns lagen 33 % unter 1000/ μ l, vgl. Abb. 4). Daneben kommen aber auch erhöhte Werte über 5000/ μ l in 37 % der Fälle vor. Diese Zahl korreliert gut mit den 39 % Patienten mit mehr als 50.000 Lymphozyten/ μ l. Bei genauerer Überprüfung fanden sich die hohen Granulozytenwerte tatsächlich fast ausschließlich bei hoch-leukämischen Blutbildern.

Im Knochenmark zeigten 34 % mäßige bis starke Störungen in der qualitativen und gleichfalls 34 % eine starke Störung in der quantitativen Granulozytopoese, somit besteht eine gute Übereinstimmung mit den 23 % mit peripher unter 2000/ μ l verminderten Granulozytenzahl. In der Gruppe mit peripher weniger als 1000 Granulozyten/ μ l waren in 80 % der Fälle eine Verminderung der quantitativen Granulozytopoese, jedoch nur in 30 % eine allenfalls mittelstarke qualitative Beeinträchtigung gegeben. Dazu muß an kinetische Untersuchungen (21, 93) erinnert werden, in denen die Granulozytopoese insgesamt qualitativ vom Krankheitsgeschehen unbeeinflußt schien, jedoch bereits im kompensierten Stadium eine leichte Reduktion einsetzt.

Im Verlaufe der Erkrankung ist die Zunahme der Granulozytopenie zu vermerken. Bei Krankheitsende waren immerhin 53 % unserer Patienten bei Granulozytenwerten unter 2000/ μ l angelangt.

c) Erythrozyten:

In 21 % der Fälle zeigte sich schon bei Diagnosestellung eine Anämie mit weniger als 3,5 Mio. Erythrozyten/ μ l und bei 26,8 % ein Hb-Wert unter 11g/100 ml. Dieses Resultat entspricht der Erfahrung anderer Autoren (8, 49, 51). Die Anämien stellen sich in der Regel normochrom mit einer Tendenz zur Hypochromie dar, somit ergibt sich zwischen Erythrozytenzahl und Hämaglobinwert eine gute Korrelation.

Der Knochenmarksbefund korreliert nur wenig mit dem peripheren Blutbild, da 3 % der Pat. mit einer schweren Beeinträchtigung der Erythrozytopoese 21 % Pat. mit einer ausgeprägten Anämie gegenüberstehen.

Die Retikulozytenzahl als Ausdruck der hämatopoetischen Knochenmarksleistung war bei 37 % deutlich erniedrigt, bei 18 % aber erhöht, ohne daß klinische Zeichen einer Hämolyse erkennbar gewesen wären, wogegen sich im Sternalpunktat nur in 3,7 % der Fälle eine Steigerung der Erythrozytopoese fand.

Im Krankheitsverlauf zeigt sich ein deutliches Nachlassen der erythrozytopoetischen Leistung; bei Krankheitsende lagen bei 71 % die Erythrozytenwerte unter 3,5 Mio./ μ l, gegenüber 29 % bei Diagnosestellung.

d) Thrombozyten:

Die Thrombozyten lagen bei der Erstuntersuchung bei 34 % der Pat. im Normbereich, bei weiteren 33 % müssen die Werte zwischen 100.000 - 150.000/ μ l unter Berücksichtigung der Kritik gegenüber der angewandten Zählmethode nach Fonio (4) als im unteren Normbereich gelegen, gewertet werden. Hansen (49) fand in seinem Untersuchungsgut 47 % der Pat. mit Werten unter 150.000 Thrombozyten/ μ l (bei uns 66 %). Eine ausgeprägte Thrombozytopenie unter 50.000/ μ l zeigte sich bei uns in 3 %, bei Hansen (49) in 9 %.

Im Knochenmark stellte sich bei 55 % der Pat. eine normale Megakaryozytenzahl dar; diese Zahl entspricht dem genannten Anteil von Patienten mit Thrombozytenwerten bis zum unteren Normbereich. Demgegenüber ist aber festzuhalten, daß Kissmeyer-Nielsen (56) in quantitativen Studien eine absolute Reduktion des Megakaryozytengehaltes im Knochenmark fand.

Auch die Thrombozytopenie zeigt mit fortlaufender Krankheitsdauer eine Zunahme. Bei Krankheitsende lagen 23 % der Patienten unter 30.000 Thrombozyten/ μ l und 35 % unter 50.000/ μ l. Insgesamt sahen wir nur mehr bei 23 % unserer Patienten Thrombozytenzahlen über 100.000/ μ l. Dementsprechend verstarben 15 % unserer Fälle an den Folgen unstillbarer Blutungen, wobei nur 1 Pat. keine Thrombozytopenie aufwies.

- e) Betrachtet man die nicht-lymphatischen Blutzellen zusammen, so kann man davon ausgehen, daß etwa 2/3 der Pat. bei Diagnosestellung peripher Werte bis zum unteren Normbereich aufwiesen, die somit keine sicheren Hinweise auf eine stärkere Störung der Hämatopoese ermöglichen.

Die Veränderungen im Knochenmark sind demgegenüber bereits deutlicher und in einem höheren Prozentsatz erkennbar, die proliferativen Vorstufen sind entsprechend deutlich reduziert. Hierzu ist aber zu erwägen, daß es sich um eine zytologische Auswertung und um relative Zellhäufigkeitsangaben handelt. Wenn die lymphatische Infiltration ihre Ausdehnung nicht nur auf Kosten der Hämatopoese nimmt, sondern sie durch Erschließung von Fettmarksräumen ausdehnt wie Wasi und Block (104) demonstrieren konnten, müßte es zu keiner linearen Erniedrigung der peripheren Blutbildwerte trotz relativer Verdünnung der hämatopoetischen Keimzellen führen.

f) Gammaglobulin:

Die Entwicklung der Hypogammaglobulinämie, die mit der CLL einhergeht, ist in viele Untersuchungen seit 1952 eingegangen.

In unserem Patientengut lagen bei Diagnosestellung bereits 6,5 % der Fälle unter einem Gammaglobulinwert von 0,5g%; unter 0,8g% waren 34 % und unter 1 g % 62 % der Patienten zu finden. Damit steht unser Er-

gebnis in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Miller (66), Creyssel et al. (20), Klima et al. (58), die ebenfalls in 30-50 % erniedrigte Gamma-globulinspiegel unter 0,8g% sahen. Komplette Agammaglobulinämien waren bei uns nicht vertreten und sind auch bei anderen Autoren (100) nur selten zu finden.

In diesem Zusammenhang ist das Verhalten der Immunglobulinfraktionen von besonderem Interesse. (vgl. Tab. 13 u. 14). Es zeigt sich, daß die IgG-Fraktion in 32 %, die IgA-Fraktion in 35 % und die IgM-Fraktion in 29 % der Fälle im Normbereich liegt. Eine isolierte Erniedrigung trifft nur die IgM-Globuline in 13 %, IgG und IgA sind nie allein vermindert. In den Fällen mit 2 und 3 erhöhten Ig-Klassen fand sich kein signifikanter Unterschied.

Das Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit dem von Fahey (31), der vor allem IgM vermindert sah. Westerhausen (105, 106) sah bei 50 Pat. in 18 % nur eine Immunglobulinklasse vermindert, meist IgM, in 30 % 2 Ig-Klassen und in 32 % alle Ig-Klassen vermindert. In nur 2 % wurde eine Vermehrung von IgG und IgM beobachtet.

Analog zeigt unser Resultat in 13 % eine isolierte Verminderung, ausschließlich der IgM-Fraktion, in 20 % eine Verminderung aller 3 Klassen; der Anteil an Erhöhung von IgG und IgM lag mit 15 % jedoch bedeutend höher.

Im weiteren Verlaufe nimmt die Hypogammaglobulinämie stark zu. In unserem Krankengut lagen bei Krankheitsende 45 % der Fälle unter einem Wert von 0,5 g %, 71 % unter 0,8g%, der Häufigkeitszuwachs an hypogammaglobulinämischen Patienten war in χ^2 -Test mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant zu belegen.

Über gleichlautende Erfahrungen berichten andere Autoren übereinstimmend (20, 24, 49, 77, 98, 105). Der Abfall

des Gammaglobulins geht zwar parallel der Erkrankungsdauer, eine Korrelation zum Survival fand sich bei uns jedoch nicht. Gleichermäßen war kein Zusammenhang zwischen peripherer Lymphozytenzahl und Gammaglobulinabfall zu erkennen, ebensowenig wie bei Hansen (49) und Westerhausen (106).

Darüber hinaus demonstrieren unsere dargestellten Kasuistiken, daß auch ein therapeutisches Vorgehen ein Absinken nicht zu verhindern mag, wie dies auch die Untersuchungen von Westerhausen (106) bestätigen.

Auf den Zusammenhang von Gammaglobulin und Infektanfälligkeit wird später eingegangen.

Neben verminderten Gammaglobulinwerten waren aber auch 13 % der Pat. mit einer Hypergammaglobulinämie mit Werten über 1,5g% zu beobachten. Bei Creyssel et al. (20) und Shaw et al. (83) wiesen 8 % der Fälle γ -Globulinwerte über 1,5g % auf, bei Hansen (49) fanden sich 15 % mit Werten über 1,3g %. Klima et al. (58), sowie Shaw et al. (83) weisen jedoch darauf hin, daß trotz erhöhter Gammaglobulinwerte eine gesteigerte Infektneigung besteht.

9) Prognose und Krankheitsdynamik

Kaum eine Hämoblastose bietet ähnliche Schwierigkeiten in der Beurteilung ihrer weiteren Prognose wie die CLL. Die vorausgegangenen Betrachtungen über klinische und laborchemische Parameter mit ihrem Verlauf von Diagnosestellung bis zum Krankheitsende geben zwar gewisse Hinweise hinsichtlich der Prognose, genauere Aussagen sind, wie die weiteren Ausführungen zeigen sollen, in nur begrenztem Umfange möglich.

a) Überlebenszeit:

Im vorliegenden Krankengut fand sich für die Überlebens-

zeit ein Mittelwert von 45,6 Monaten und ein Medianwert von 36 Monaten. Diese Durchschnittswerte enthalten Verläufe von 3 Wochen bis zu 26 Jahren Dauer. In der Literatur werden selbst für die Mittelwerte Streuungen von 13 Monaten bei Wintrobe und Hasenbush (109) bis zu 72 Monaten bei Boggs (8) angegeben. In zusammenfassenden Sammelstatistiken liegt die Größenordnung auch in der Literatur wie bei uns zwischen 3-4 Jahren.

Für die Frauen ergab sich für unser Kollektiv mit 31,5 Monaten eine kürzere mittlere Überlebenszeit als bei den Männern mit 55,6 Monaten; im χ^2 -Test war eine Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % zu erkennen. Dies steht im Gegensatz zu den meisten Untersuchern, die umgekehrte Verhältnisse fanden (49, 51, 62, 68, 75, 76, 84).

Die Abb. 18 zeigt in Übereinstimmung mit der Arbeit von Rai et al. (76) eine deutliche Abnahme der Überlebenszeit mit zunehmendem Lebensalter, wobei die jüngere Patientengruppe mit einem Erkrankungsalter bis 60 Jahre einen im χ^2 -Test bei 2 % Irrtumswahrscheinlichkeit nachweisbaren signifikanten Überlebensvorteil aufweist. Entsprechend unseren Befunden gibt Osgood (68) eine bessere Prognose für jüngere Patienten an. Eine große Heterogenität ist den Daten von Hansen (49) zu entnehmen, die zeigen, daß in der Gruppe vor dem 50. Lebensjahr der größte Anteil im Vergleich zu anderen Altersgruppen eine kurze Prognose unter einem Jahr hat, daß aber gleichzeitig 52 % dieser Gruppe länger als 5 Jahre nach Diagnosestellung leben. Zuletzt bestätigte Zippin et al. (111) am größten Fallgut eine Abnahme der Prognosedauer mit zunehmendem Alter, wie sie auch unsere Absterbekurve (Abb. 18) zeigt.

Rai et al. (76) untersuchten die Abhängigkeit der Überlebenszeit vom klinischen Stadium bei Diagnosestellung an ihrem eigenen Krankengut, sowie dem von Hansen (49) und Boggs et al. (8). Sie konnten ein deutliches Absinken der Überlebenszeit mit zunehmender klinischer Symptomatik für die Stadien 0-IV nachweisen.

Für unser Krankengut zeigte sich zwar graphisch kein so undeutliches Bild wie bei Rai et al. (76) rechnerisch war im t-Test bei 10 % Irrtumswahrscheinlichkeit ein Unterschied für die 5 Stadien erkennbar; ebenso zeigten die mittleren Überlebenszeiten deutliche Differenzen, sie betrugen für das Stadium 0 (periphere Lymphozytose größer als $15.000/\text{mm}^3$ und mehr als 40 % Lymphozytenanteil im Knochenmark) 48 Monate, für das Stadium I (Lymphozytose mit Lymphomen) 36,2 Monate, für das Stadium II (Lymphozytose mit Milz- und/oder Lebervergrößerung, fakultativ Lymphome) 15,5 Monate, für das Stadium III (Lymphozytose mit Anämie, fakultativ Organomegalie) 16,3 Monate und für das Stadium IV (Lymphozytose mit Thrombozytopenie, fakultativ Organomegalie und Anämie) 19,6 Monate. Für die Medianwerte fanden Rai et al. (76) für die Stadien 0-II sehr viel höhere, für die Stadien III und IV etwa gleiche Werte.

Stadium	Rai et al. (76) Mediane ÜZ	Eigene Beobachtung	
		Mediane ÜZ	Mittlere ÜZ
0	150	54	48
I	101	37	36
II	71	16	15,5
III	19	12	16,3
IV	19	11	19,6

Tab. 24: ÜBERLEBENSZEITEN FÜR KLINISCHE STADIEN

Für unser Krankengut faßten wir die Stadien 0/I, sowie II-IV zusammen (Abb. 21) und sahen für die erste Gruppe eine deutlich höhere Überlebenszeit (38 Monate gegenüber 11 Monate), dieser Unterschied erwies sich im t-Test signifikant bei 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit. Diesen Angaben entsprechen im einzelnen den Ergebnissen von Steinkamp et al. (86), wonach Milz- und Lebervergrößerung der Prognose negativ korreliert sind, sowie den Beobachtungen, daß Anämie und Thrombozytopenie die Lebenserwartung beschränken (69, 111).

b) Todesursachen:

Weit an der Spitze der Todesursachen stehen die Infekte (Tab. 20), bei uns betrug der Anteil 43 % bei Hansen (49) 63 %.

72 % der Infekttoten lagen im ausgeprägt hypogammaglobulinämischen Bereich unter 0,5g% dagegen nur 27 % der nicht an Infekt verstorbenen. 4 Fälle lagen unter 0,3g%, sie starben alle an einem Infekt, eine andere Todesursache war nicht zu erkennen. Der Zusammenhang von Gammaglobulinmangel und Infekttod war im χ^2 -Test bei 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant nachweisbar. Gleichermäßen zeigten 72 % der Infekttoten eine ausgeprägte Granulozytopenie unter 1000/ μ l gegenüber 7 % bei den übrigen Verstorbenen. Bei 10 von 13 Infekttoten war die Kombination Granulozytopenie und Hypogammaglobulinämie gegeben. Bei den nicht an Infekt Verstorbenen war die Kombination nur in einem von 8 Fällen zu beobachten.

Unsere Befunde stehen in Übereinstimmung mit denen von Hansen (49), der eine wesentliche Beeinflussung der Infektanfälligkeit durch die Granulozytenverminderung sah. In unserer Untersuchung wiesen die Infekttoten gegenüber den an anderen Ursachen Verstorbenen im χ^2 -Test bei 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit eine signifikant häufigere Granulozytopenie unter 100/ μ l auf, im Gegensatz zu Schumacher (80), der hierin keine Korrelation finden konnte.

Die zweithäufigste Todesursache stellen die nicht stillbaren Blutungen dar. Bis auf einen Patienten lagen bei allen anderen Fällen eindeutig thrombozytopenische Werte unter 50.000/ μ l vor. Im χ^2 -Test konnte bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen Blutungstod und einer Thrombozytopenie mit Werten unter 30.000 Thrombozyten/ μ l ermittelt werden.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Angaben von Hansen (49), Freeman und Hyde (36), die einen signifikanten Anstieg der Hämorrhagien bei Thrombozytenwerten unter 50.000/ μ l nachweisen konnten.

10. Therapie

Die Erfolgsbeurteilung der Therapie bei einer Erkrankung mit einem derart variablem Verlauf wie bei der CLL, ist, nimmt man als Maßstab die Überlebenszeit, mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Erschwerend wirkt dabei, daß die Patienten während der gesamten Krankheitsdauer in der Regel mehreren therapeutischen Verfahren unterworfen werden, und sich dadurch die Auswirkungen einzelner Verfahren kaum noch verfolgen lassen.

Die in Abb. 25 aufgeführten Überlebenszeiten für einige Therapieverfahren lassen bei verschiedenen Autoren (5,6, 8, 25, 29, 43, 51, 59, 68, 73) keine Überlegenheit eines der Verfahren bezüglich der Überlebenszeit erkennen und bis heute ist die Skepsis von Green und Dixon (43) nicht schlüssig widerlegt, daß unterschiedliche Überlebenszeiten auf unterschiedliche Auswahlkriterien und Patienten-gruppen beruhen, wenngleich sich in der Ära der Chemotherapie eine gewisse Verlängerung der Durchschnittsüberlebenszeit verfolgen läßt.

Infolge dieser Schwierigkeit wurde das vorliegende Krankengut nach dem Therapieeffekt der einzelnen Verfahren auf die Parameter periphere Lymphozytenzahl, periphere Thrombozytenzahl, Milzgröße und Lymphknotengröße nach einem Vorschlag von Edzinli et al. (28) untersucht.

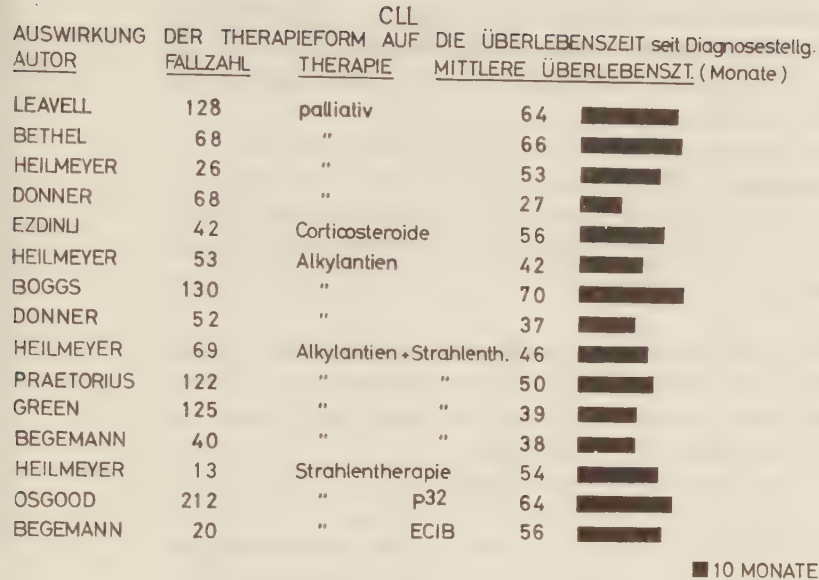


Abb. 2!

Aus den Ergebnissen ist folgendes abzuleiten:

- a) Als Wirkung auf die Lymphozyten ist bei Chemotherapie und radiologischer Therapie eine deutliche Reduktion in 70 - 100 % zu erwarten, mit Ausnahme der Kombination von Chlorambucil oder Cyclophosphamid mit Corticosteroiden. In der Regel werden Normwerte nicht erreicht. Die besten Reduktionsergebnisse wurden mit alleiniger Milzbestrahlung bei einem nachweisbaren positiven Therapieeffekt bei 80 - 100 % der Fälle erzielt. Die klinische Ausgangssituation scheint für den Therapieeffekt auf die Lymphozyten unbedeutend zu sein, da für die Untergruppen I-IV keine wesentlichen Unterschiede zu Tage traten.

- b) Bei Patienten mit Splenomegalie war die Milzbestrahlung allen anderen Verfahren überlegen; in 75-100 % der Fälle war eine Verkleinerung um mindestens 5 cm zu verzeichnen. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der hochleukämischen Fälle, die in Kombination mit der Bestrahlung Corticosteroide verabreicht bekamen; hier muß ein eindeutiges Versagen registriert werden (Abb. 23, 24). Bei allen anderen Verfahren sprachen 50 - 70 % der Fälle mit der geforderten Verkleinerung auf die Therapie an.
- c) Die Verkleinerung der Lymphknoten auf die Hälfte, war bei allen Therapiearten etwa gleichmäßig in 50-80 % der Fälle zu erzielen, wobei die Monotherapie gegenüber der Kombination mit Corticosteroiden einen höheren Wirkungsgrad zu erreichen scheint.
- d) Eine Anämie ließ sich am besten bei der extrakorporalen Blutbestrahlung (ECIB) in 30 - 40 % der Fälle bessern. Gegenüber den Monotherapien bedeutete die zusätzliche Verabreichung von Corticosteroiden eine Steigerung des Therapieeffektes von durchschnittlich 20 %.
- e) Ein positiver Therapieeffekt bei einer Thrombozytopenie mit einem Thrombozytenanstieg um mindestens 50.000/ μ l war parallel dem Verlauf der Anämie zu beobachten, wenn auch in einem etwas geringeren Maße.

Eine Sonderstellung nimmt die alleinige Corticosteroidtherapie ein, und wird deshalb hier gesondert abgehandelt. Während Lymphozytenzahl, Milzgröße und Lymphome bei 20 - 40 % der Fälle nur in geringem Maße einen positiven Therapieeffekt aufweisen, zeigen Anämie und Thrombozytopenie ein deutlich besseres Ansprechen auf die therapeutischen Bemühungen bei einer Erfolgsrate von 25 - 50 % der Patienten. Dieses Ergebnis wird nur

noch mit der extrakorporalen Blutbestrahlung (ECIB) erreicht, während mit allen anderen Monotherapieverfahren eine fühlbare Besserung dieser beiden Parameter nicht zu erzielen war.

Die Literaturangaben (37) bestätigen diese Resultate, so sahen Freymann et al. (37) sowie Ezdinli (29) eine Besserung der Anämie in 50 - 70 %, die Angaben über eine Normalisierung der Thrombozytopenie lagen etwa in unserer Größenordnung.

Bei der Beurteilung der Therapie mit alkylierenden Substanzen allein gegenüber der Kombination mit Corticosteroiden läßt sich ein Vorteil für die letztere Gruppe erkennen (Abb. 23 und 24). Auch Han et al. (48) konnten in ihrer Studie mit Chlorambucil bessere Ergebnisse für die Kombinationsgruppe finden, wo sich gegenüber der Monotherapie bei 87 % gegenüber 40 % ein Rückgang der Lymphome, bei 40 % gegenüber 22 % deutliche Besserung von Hämoglobin- und Thrombozytenwert, volle hämatologische Remissionen 20 % gegenüber 1 % und partielle Remissionen 87 % gegenüber 36 % erreichen ließ.

Milzbestrahlung und extrakorporale Blutbestrahlung zeigten im Vergleich mit der kombinierten Therapie durch Cyclophosphamid bzw. Chlorambucil mit Corticosteroiden keinen wesentlichen Vorteile auf.

Bei all diesen Überlegungen ist jedoch festzuhalten, daß die relative Ausgewogenheit bezüglich der Therapieeffekte in großem Maße durch eine Selektionierung der Patienten bedingt sein kann, da in jedem Fall eine auf das gesamte Krankheitsbild abgestimmte Auswahl und Anwendung der therapeutischen Möglichkeiten zur Anwendung gelangt.

E. Folgerungen zur Nosologie der CLL

Die vorgelegten klinischen Daten erlauben folgende Aussagen über die chronische Lymphadenose:

- a) Es handelt sich um eine Erkrankung, auf deren Ätiologie keine eindeutigen Hinweise bestehen.

Als mögliche Ursachen der Leukämogenese ganz allgemein sind familiär - genetische, virale, chemische und radiologische Faktoren oder Kombinationen dieser Faktoren zu diskutieren (Übersicht bei 82). In unserem Untersuchungsgut fand sich ebensowenig wie im Material anderer großer Statistiken (8, 49, 111) eine familiäre Häufung der Erkrankung. Geht man den einzelnen Mitteilungen über CLL - Familien nach (7, 35, 47, 99), so fällt auf, daß im frühesten Falle Zeichen einer chronischen Lymphadenose mit 47 Jahren auftraten (7). Unter der hypothetischen Annahme eines Ausgangs der Erkrankung von wenigstens einer prädisponierten Stammzelle (60) bei einer durchschnittlichen Zellverdoppelungszeit von 8 Monaten (49, 97), wäre bereits im 11. Lebensjahr mit einer Lymphozytenzahl von 33 000/ μ l zu rechnen und also mit einer alsbaldigen klinischen Apparenz. Das späte Apparentwerden als dieser Fälle weist so daraufhin, daß in genetischen Faktoren keine direkte Krankheitsursache, sondern eine Disposition gegeben ist, die durch Realisationsfaktoren nach dem 40. Lebensjahr zur Krankheitsentwicklung führen kann.

Umwelt- oder Expositionsfaktoren, die auf ursächliche virale oder radiologische Einflüsse schließen ließen, fanden sich weder in unseren Erhebungen noch in denen anderer Studien (Übersicht bei 89).

- b) Die chronische Lymphadenose wird bei keinem Patienten vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert.

Hierin gehen unsere Ergebnisse mit allen oben zitierten statistischen Studien überein. Fälle vor dieser Altersgruppe erwiesen sich unter genauerer Nachprüfung bei uns und bei Hansen (49) als lymphoproliferative Erkrankungen anderer Art. Die so sich ergebende Altersinzidenz entspricht völlig der der übrigen Non-Hodgkin-Lymphome mit Ausnahme des lymphoblastischen Lymphoms (10, 85) und verläuft somit weitgehend kongruent mit der statistischen Malignom-Inzidenz ganz allgemein (87). Relationen zur absinkenden "Immunsurveillance" in der zweiten Lebenshälfte legen sich nahe (12, 13, 46).

- c) Die chronische Lymphadenose manifestiert sich als primär generalisierte Erkrankung.

In diesem Sinne muß der in jedem Fall positive Befund an Knochenmark und Leber in unserem Material sowie entsprechenden Studien (42, 49, 53) gewertet werden. Hierin nimmt die CLL eine Sonderstellung unter den lymphatischen Systemerkrankungen aus dem Formenkreis der Non-Hodgkin-Lymphome ein (10, 85). Unter ihnen neigt lediglich die akute lymphoblastische Leukose zu primärer Generalisation, zeigt aber eine Reihe von Verlaufsmöglichkeiten ohne Organbefall. Ähnlich ist nur die klassische Form der Makroglobulinämie-Waldenström als primär generalisierte Erkrankung beschrieben, wobei jedoch ihre Einordnung ins Krankheitsbild des lymphoplasmozytoiden Immunozytoms (60) die Möglichkeit zum Teil primär lokalisierten Befalls eröffnet.

- d) Der Krankheitsprozeß wird von der exponentiellen Vermehrung von Lymphozyten bestimmt.

Dieser Befund ist für keines der übrigen Non-Hodgkin-Lymphome in ähnlicher Weise belegbar, da hier die Ausschwemmung neugebildeter Zellelemente nicht in ähnlicher Weise der Produktion parallel geht (91, 95). Der sich aus unseren Lymphozyten-Akkumulationsraten ebenso wie bei Schiffer (79) und Hansen (146) ergebende Befund weist auf eine monoklonale Zellentwicklungslinie hin (97).

In der Regel läuft nach den vorgelegten Befunden die Zellverdoppelung der pathologischen Linie mit individueller Konstanz ohne stärkere Schwankungen ab. Jedoch können nach therapeutischen Reduktionen Umschläge der Verdoppelungszeiten vorkommen; sie sind ähnlich wie bei anderen Untersuchern (49, 97) die Ausnahme. Das Phänomen einer von der Höhe des Zellniveaus unbeeinflusst konstanten Verdoppelung und Progredienz widerspricht den Regeln regulierten Wachstums funktionell normaler Zellpopulationen (9, 96).

- e) Krankmachend und verlaufsbestimmend sind Störungen der übrigen hämatopoetischen Zellsysteme, die die spezifische lymphatische Proliferation begleiten.

Im Vordergrund steht hier die offenbare Auswirkung auf die Immunglobulin produzierenden Zellpopulationen. Hier fiel auf, daß die als Parameter ihrer Funktionalität messbaren Gamma-Globulin-Spiegel mit besonderer Betonung der IgM - Fraktion progredient und der peripher meßbaren Lymphozytenanzahl nicht eindeutig korreliert im Krankheitsverlaufe absanken. Die Analyse der in den Beispielen von Ullmann et al. (98) Dameshek (24) wiedergegebenen Hypogammaglobulinämieentwicklung bestätigt diese Beobachtung. Da eine Korrelation zum Ausmaß der Lymphozytose hier und bei Hansen (49) und Westerhausen (106) fehlte, auf der anderen Seite je-

doch die Beziehung zur Krankheitsdauer eindeutig war, liegt die Modellvorstellung eines zunehmenden Versiegens normaler Immunglobulin produzierender Zellen näher als die Vorstellung der Verdrängung durch krankheitsspezifische Elemente.

Von der Myelopoese trägt die progrediente Granulozytopenie entscheidend mit zur Krankheitsentwicklung bei. Es konnte gezeigt werden, daß die Kombination von Hypogammaglobulinämie und Granulozytopenie für die Infekt-Komplikationen, die 40 % der Todesursachen ausmachen, verantwortlich sind, während eines dieser Phänomene allein oft noch kompensiert wird.

Daneben zeigte sich die zunehmende Thrombozytopenie und zuletzt die Anämiesierung als krankheitsbestimmend. Hierin geht als ursächlicher Faktor nach den Ergebnissen von Wasi und Block (104) neben Abnahme der myeloischen Produktion die Zunahme der Sequestration in den zunehmend vergrößerten lymphatischen Organen, speziell der Milz, ein, wie sie die Erhebungen der Erstsymptomeentwicklung zeigte.

Der Versuch, Korrelationen zwischen diesen Parametern herzustellen liegt nahe. Ähnlich jedoch wie in den großen Ansätzen von Hansen (49) und Zippin (111) sowie Westerhausen (106) widerspricht das Ergebnis den Erwartungen: Setzt man die Lymphozytenwerte vor jeglicher Therapie als unabhängige Variable und sucht eine Korrelation für die Granulozytenwerte, so ergeben sich für Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl, Gammaglobulinwert und Überlebenszeit keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem krankheitsbestimmenden Faktor der Lymphozytose und den übrigen Parametern. Hierbei aber bleibt zu berücksichtigen, daß sich entscheidende Faktoren dieser Beurteilung entziehen: Das exakte Ausmaß der Knochenmarksinfiltration durch semiquantitative eingeschränkte Beurteilbarkeit, die Dynamik der Krankheitsprogression durch therapeutische

Interventionen und die Kombination verschiedener Phänomene (z.B. Splenomegalie und Lymphozytenanzahl) durch unzureichende Fallzahlen in den verschiedenen Kombinationsgruppen. In der von Rai et al. (75) vorgeschlagenen Stadieneinteilung jedoch und ihrer Korrelation zur Überlebenszeit wurde deutlich, daß eine komplexe Kombination von Progressionsphänomenen die Krankheitsdauer bestimmt:

- f) Der Krankheitsverlauf ist stark variabel, in jedem Fall letal und therapeutisch nicht eindeutig beeinflussbar.

Die Variabilität der Prognose zwischen 0,5 und 312 Monaten nach Diagnosestellung, wie sie auch Literaturangaben entsprach (8, 110, 111) ist bei keinem anderen Non-Hodgkin-Lymphom (10, 85) und bei keiner Leukämieform (4) derart ausgeprägt. Die gezeigte bessere Prognose jüngerer Patienten läßt sich in der Sterbetafelmethode (101) ihrer besseren Lebenserwartung korrelieren (10) und kann nicht als krankheitsspezifisches Phänomen gewertet werden. Lediglich die Unterschiede in der mittleren Überlebenszeit der Rai-Gruppen (75, 76) 0 - I (38 Monate) gegenüber II - IV (11 Monate) lassen es zu, Überlebensdauer und Krankheitsdynamik zu korrelieren. Letztere liegt demnach in rascher Expansion in Leber und Milz und weist wiederum auf die Potenzierung negativer Faktoren hin, die in der Kombination von Knochenmarksinfiltration und Organomegalie-Entwicklung liegt (39, 104).

- g) Überlegenheit einer der verschiedenen Therapieformen ist nicht zu belegen.

Für die therapeutischen Interventionen mit verschiedenen Methoden ließen sich Effekte auf Lymphknoten und Milzgröße, Lymphozytose und Anämie erzielen, am wenigsten war die Thrombozytopenie beeinflussbar und auf die krankheitsbestimmenden Faktoren Hypogammaglobulinämie und Granulozytopenie ließen sich wie in anderen Studien (28, 48, 49, 52) mit keiner Methode sichere Effekte erzielen. Die Überlebenszeiten unter verschiedenen therapeutischen Verfahren konnten einander nicht gegenübergestellt werden, da in allen untersuchten Fällen mehrere Verfahren nacheinander zur Anwendung kamen. Jedoch entspricht auch die Literaturübersicht (siehe Abb. 25) der Erwartung, daß sich mit keiner Methode signifikante Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit erzielen lassen. Dies muß in Zusammenhang mit der Unbeeinflussbarkeit der wesentlichen Krankheitsparameter (siehe oben) gesehen werden. Neben diesen Studien bot die Studie von Holmes und Westphal (52) an 398 Patienten die Beobachtung, daß Patienten, die wegen langsamen und symptomarmen Verlaufs keiner Therapie bedurften, mit einer mittleren Überlebenszeit von 6 Jahren denen mit progredientem und therapiebedürftigem Verlauf überlegen waren, die durchschnittlich nur 4,5 Jahre überlebten. Somit ist die Therapie und Therapiebedürftigkeit gleichsam ein Faktor der Progredienz und hinsichtlich einer Effektivität auf die Überlebenszeit bei gezeigter Variabilität der Verläufe nicht kalkulierbar, wie es bereits Green und Dixon (43) angaben.

F. Zusammenfassung

110 Fälle mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) wurden im Zeitraum vom 1.1.1960 - 31.3.1974 an der I. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing bekannt und kamen zur Auswertung. Das Geschlechtsverhältnis betrug $m : w = 1,2 : 1$; der Erkrankungsgipfel lag zwischen dem 60. - 65. Lebensjahr. Die Latenzzeit von Anamnesebeginn bis zur Diagnosestellung errechnete sich auf 18 Monate im Durchschnitt.

Die klinische Symptomatik wurde bestimmt durch die Splenomegalie und die vergrößerten Lymphknoten. Lymphographisch stellten sich nur bei 1/5 der bei Diagnosestellung in der Peripherie lymphomfreien Patienten auch abdominell unbefallene Lymphknoten dar.

Im Knochenmark zeigte sich bei allen Patienten eine Lymphozytenvermehrung mit über 30 % Lymphozytenanteil an kernhaltigen Zellen im Sinne einer primären Generalisation der pathologischen Zellen. Die blutbildenden Vorstufen wiesen im Knochenmark bereits bei Diagnosestellung in 20 - 25 % stärkere Störungen auf.

Im peripheren Blutbild waren die Lymphozytose und die im Krankheitsverlauf sich ausbildende Reduktion von Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten als Ausdruck nachlassender Knochenmarksfunktion charakteristisch und als statistisch signifikant nachweisbar.

Die Entwicklung der Hypogammaglobulinämie nahm mit fortschreitender Krankheitsdauer zu und war therapeutisch nicht zu beeinflussen. Demzufolge fanden sich als häu

figste Todesursache schwere Infekte, wobei vor allem die Kombination Gammaglobulinmangel und Granulozytopenie als entscheidende Störung gefunden wurde. Als nächsthäufigere Todesursache schlossen sich schwere Blutungen, fast ausnahmslos thrombozytopenischer Natur an.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 45,6 Monate ab Diagnosestellung, das mittlere Alter bei Tod 65,4 Jahre. Jüngere und männliche Patienten wiesen einen Überlebensvorteil auf. Das Auftreten von Leber-/Milzvergrößerung, Anämie sowie Thrombozytopenie erwies sich als prognostisch ungünstiges Zeichen und korrelierte gut mit kürzeren Überlebenszeiten.

Sowohl radiologische als auch zytostatische Therapieverfahren konnten die periphere Lymphozytenzahl, Milzgröße und Lymphknotengröße positiv beeinflussen, weniger aber Anämie und Thrombozytopenie. Die zusätzliche Verabreichung von Corticosteroiden war den Monotherapieverfahren überlegen.

G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BEGEMANN, H., HARWERTH, H.-G.: Praktische Hämatologie, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1969.
2. BEGEMANN, H., RASTETTER, J.: Atlas der klinischen Hämatologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1972.
3. BEGEMANN, H., RASTETTER, J., FINK, U.: Zur Klassifizierung der Lymphozyten. Med. Klin. 58, 706 (1963).
4. BEGEMANN, H., RASTETTER, J., KABOTH, W.: Klinische Hämatologie. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1975.
5. BEGEMANN, H., THEML, H., FINK, U.: Die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie. In: Leukämien und maligne Lymphome. Ed. Stacher, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1973.
6. BETHEL, F.H.: Leukemia: the relative incidence of its various forms, and their response to radiation therapy. Ann. intern. Med. 18, 757 (1943).
7. BLATTNER, W.A., STROBER, W., MUCHMORE, A.V., BLAESE, R.M., BRODERS, S., FRAUMENI, J.F.: Familial chronic lymphocytic leukemia. Ann. Int. Med. 84, 554 (1976).
8. BOGGS, D.R.; SOFFERMAN, S.A., WINTROBE, M.M., CARTWRIGHT, G.E., Factors influencing the duration of survival (of patients with chronic lymphocytic leucemia. Amer. J. Med. 40, 243 (1966).
9. BRENT, L., DAVIES, A.J.S.: Die Regulation des lymphatischen Systems. In: Lymphozyt und klinische Immunologie. Springer 1975.
10. BRITTINGER, G., BARTELS, H., BREMER, K., DÜHMKE, E., GUNZER, U., KÖNIG, E., STEIN, H.: Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kieler Klassifikation: Centrocytisches Lymphom, centroblastisch-centrocytisches Lymphom, lymphoklastisches Lymphom, immunoblastisches Lymphom. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien (Ed. H. Löffler). S. 211. München J.F. Lehmanns 1976.
11. BRODY, J.I., OSKI, F.A., SINGER, D.E.: Impaired pentose phosphate shunt and decreased glycolytic activity in lymphocytes of chronic lymphocytic leukemia: Metabolic pathway? Blood 34, 421 (1969).
12. BURNET, F.M.: Immunological Surveillance. Oxford: Pergamon Press 1970.
13. BURNET, F.M.: The concept of immunological surveillance. (D. R.S. Schwartz). Progr. expr. exp. Tumor Re. 13, 1 (1970).

14. CAMPBELL, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin, Stuttgart, Thieme 1971.
15. CARNESKOG, O.: Nagra synspunkter på ett leukämimaterial. Nord.Med. 55, 477 (1956).
16. CATOVSKY, D.: MILLIANI, E., OKOS, A., GALTON, D.A.G.: Clinical significance of T-cells in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet II, 751 (1974).
17. CAVALLI-SFORZA, L.: Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Stuttgart, G. Fischer 1972.
18. CLEMMENSEN, J.: Statistical Studies in Malignant Neoplasma, Vol. II. Kopenhagen: Munksgaard 1964.
19. COURT BROWN, W.M., DOLL, R., HILL, I.D.: Leukemia in Britain and Scandinavia. Path. et Microbiol (Baseel). 27, 644 (1964).
20. CREYSSEL, R., MOREL, P., PELLET, M., MEDARD, J., REVOL, L., CROIZAT, P.: Deficit en gammaglobulines et complications infectieuses des leucémies lymphoïdes chroniques. Sang 29, 383 (1958).
21. CRONKITE, E.P., BOND, V.P., FLIEDNER, T.M., KILLMANN, S.A.: The use of tritiated thymidine in the study of hemopoietic cellproliferation. In: Ciba Foundation Symposium on Hemopoiesis (G.E.W. WOLSTENHOLME, M. O'CONNOR Edg.) London: Churchill 1960.
22. CRONKITE, E.P.: Extracorporeal irradiation of blood in treatment of chronic lymphocytic leukemia. In: Rec.Res. Cancer Res. (Ed. E. Ultmann). S. 67. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971.
23. DAMESHEK, W., Gunz, F.: Leukemia. 2nd Ed. New York: Grune and Stratton 1964.
24. DAMESHEK, W.: Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood 29, 566 (1967).
25. DONNER, L., KLENER, P.: Lebenserwartung und Heilungschancen der chronischen lymphatischen Leukämie. In: Leukämien und maligne Lymphome (Ed. A. Stacher), S. 528. Wien: Urban und Schwarzenberg 1973.
26. DOUGHERTY, T.F., BERLINER, M.L., BERLINER, D.L.: Hormonal control of lymphocyte production and destruction. In: Progress in Hematology (L.M. Tocantins, Ed.), P. 155. New York-London: Grune & Stratton 1962.
27. EIDINGER, D., GARRETT, T.J.: Studies of the regulatory effects of the sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation. J. exp. Med. 136, 1098 (1972).
28. EZDINLI, E.Z., STUTZMAN, L.: Chlorambucil therapy for lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. J. Amer. med. Ass. 191, 444 (1965).

29. EZDINLI, E.Z., STUTZMAN, L., AUNGST, W., FIRAT, D.: Corti-costeroid therapy for lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* (Philad) 23, 900 (1969).
30. FABER, M., BORUM, K. Leukaemia and an malignant tumour in the same patient. *Brit. J. Haemat.* 8, 313 (1962).
31. FAHEY, J.L.: Antibodies and immunoglobulins. II. Normal development and changes in disease. *J. Amer. med. Ass.* 194, 255 (1965).
32. FISCHER, J.: Die Milzszintigraphie als Methode zur funktionellen Milzanalyse. In: *Die Milz* S. 11. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
33. FITZGERALD, P.H., HAMER, J.W.: Third case of chronic lymphocytic leukemia in an carrier of the inherited Ch¹ chromosome. *Brit. med. J.* 1969 II, 752.
34. FRAUMENI, J.F., MILLER, R.W.: Epidemiology of human leukemia: Recent observations. *J. nat. Cancer Inst.* 38, 593 (1967).
35. FRAUMENI, J.F., VOGEL, C.L. De VITA, Y.T.: Familial chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Int. Med.* 71, 279 (1969).
36. FREEMAN, G., HYDE, J.S.: Roles of prothrombin activity, heparinprotamine titer an platelet concentration in bleeding of leukemia. *Blood* 7, 311 (1952).
37. FREYMAN, J.G., VANDER, J.B., MARLER, E.A., MEYER, D.B.: Prolonged corticosteroid therapy of chronic lymphocytic leukemia and the closely allied malignant lymphomas. *Brit. J. Haemat.* 6, 303 (1960).
38. FRIEDKIN, M., WOOD, H.: Utilization of thymidine C-14 by bone marrow cells and isolated thymus nuclei. *J. biol. Chem.* 220 639 (1956).
39. FRISCHAUF, H., HONETZ, H., KEIBL, E.: Erythrokinetische Untersuchungen mit 59 Fe und 51 Cr bei chronischen Lymphadenosen. *Blut* 28, 149 (1968).
40. GALLAGHER, T.F., BRADLOW, H.L., MILLER, D.G., ZUMOFF, B., HELLMAN, L.: Steroid hormone metabolism in chronic lymphatic leukemia. *Clin. Endocr.* 22, 1049 (1962).
41. GALTON, D.A.G.: The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Canad. med. Ass. J.* 94, 1005 (1966).
42. GOLDBERG, G.M., EMANUEL, B.: A study of malignant lymphomas and leukemias. VII. Lymphogenous leukemia and lymphosarcoma involvement of the lymphatic and hemic bed, with references to differentiating criteria. *Cancer* 17, 277 (1964).
43. GREEN, R.A., DIXON, H.: Expectancy for life in chronic lymphatic leukemia. *Blood* 25, 23 (1965).

44. GROSS, F., WILDHACK, R., STEINER, H.: Klinisch statistische Übersicht über 900 Leukosen. Dtsch. med. Wschr. 83, 1974 (1958).
45. GRUNDMANN, E.: Zur Morphologie der Lymphocyten. Schweiz. med. Wschr. 91, 1186 (1961).
46. GRUNDMANN, G.: Die Rolle der Lymphocyten bei der Wahrung der individuellen Integrität. In: Lymphozyt und klinische Immunologie (Ed. H. Thelml. H. Begemann) S. 50. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1975.
47. GUNZ, F.W., VEALE, A.M.O.: Leukemia in close relatives-accident or predisposition? J. Nat. Cancer Inst. 42, 517 (1969).
48. HAN, T., EZDINLI, E.Z., SHIMAOKA, K., DESAI, D.V.: Chlorambucil vs. combined Chlorambucil-Corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. Cancer 31, 502 (1973).
49. HANSEN, M.M.: Chronic lymphocytic leucemia. Scand. J. Haemat. 18 (1973).
50. HARWERTH, H. G., SCHMITT, H.E., OBRECHT, P.: Akute und chronische Lymphadenose. In: Handbuch der ges. Hämatologie. Band IV. München: Urban und Schwarzenberg 1963.
51. HEILMEYER, L., MÖSSNER, G., HESS, K.: Die lymphatische Leukämie. Klin. Wschr. 37, 790 (1959).
52. HOLMES, F.F., WESTPHAL, D.M.: Survival in treated and untreated chronic lymphocytic leukemia 1942-1968. Oncology 25, 137 (1971).
53. HOUGIE, C.: The early diagnosis and natural history of chronic lymphatic leucemia. Ann. Intern. Med. 45, 39 (1956).
54. KABOTH, W., BEGEMANN, H.: Blut. In: Physiologie des Menschen (Eds. O.H. Gauer, K. Kramer, R. Jung), Band 5. München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1971.
55. Kiel lymphoma group: BARTELS, H., BREMER, K., BRITTINGER, G., BURGER, A., DÜHMKE, E., GUNZER, U., KÖNIG, E., STACHER A., THEML, H., WALDNER, R., Clinical significance of the Kiel Classification of the Non-Hodgkin's Lymphomas (NHL). Proc. 16th International Congress of Hematology, Kyoto (Japan). September 5 - 11, 1976. In press.
56. KISSMEYER-NIELSEN, F.: Thrombopoiesis. (Thesis). Aarhus: Universitetsforlaget 1954.
57. KLIMA, R.: Grundlagen für eine Neuordnung der Hämatologie zellulärer Reaktionen im lymphatischen Apparat. Wien Z. inn. Med. 33, 125 (1952).
58. KLIMA, R., RETTENBACHER-DÄUBNER, H., RIEDER, H.: Antikörpermangel bei malignen Blutkrankheiten. Wien klin. Wschr. 74, 408 (1962).

59. LEAVELL, B.S.: Chronic leukemia: A study of the incidence and factors influencing duration of life. *Amer. J. med. Sci.* 196, 329 (1938).
60. LENNERT, K.: Klassifikation und Morphologie der Non-Hodgkin-Lymphome. In: *Maligne Lymphome und monoklonale Gammapathien.* (Ed. H. Löffler). S. 145. München: Lehmanns Verlag 1976.
61. LISKER, S.A., BRODY, J.D., BEIZER, L.H.: Abnormal carbohydrate metabolism in patients with malignant blood dyscrasias. *Amer. J. med. Sci.* 252, 282 (1966).
62. LOCKWOOD, K., STANCKE, B., CLEMMESSEN, J.: Survival rates for leukemia in various countries, *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 15, 341 (1964).
63. MANASTER, J., FRÜHLING, J., STRYCKMANS, P.: Kinetics of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. I. Equilibrium between blood and an "readily accessible pool". *Blood* 41, 425 (1973).
64. MAIROSE, U.B., DORKEN, H.: Zur geographischen Verteilung der Leukämie. *Med. klin.* 70, 53 (1975).
65. MERKER, H.: Cytochemie der Blutzellen. In: L. Heilmeyer, H. Begemann, Hrg.). *Handbuch der inneren Medizin.* Band II/1. Berlin-Heidelberg New York: Springer 1968.
66. MILLER, D.G., BUDINGER, J.M., KARNOFSKY, D.A.: A clinical and pathological study of resistance to infection in chronic lymphatic leukemia. *Cancer* 15, 307 (1962).
67. MITUS, W.J., BERGNA, L.I., MEDNICOFF, I.B., DAMESHEK, W.: Cytochemical studies of glycogen content of lymphocytes in lymphocytic proliferations. *Blood* 13, 748 (1958).
68. OSGOOD, E.E.: Treatment of chronic leukemias. *J. nucl. Med.* 5, 139 (1964).
69. PASCUCCHI, L.M.: Chronic leukemia: A statistical study of symptoms, duration of life and prognosis. *Radiology* 39, 75 (1942).
70. PERERA, D.J.B., PEGRUM, G.D.: A factor causing enhanced viability of lymphatic leukaemic lymphocytes. *Acta haemat. (Basel)* 52, 273 (1974).
71. PISCIOTTA, A.V., HIRSCHBOECK, J.S.: Therapeutic considerations in chronic lymphocytic leukemia. *Arch. intern. Med.* 99, 334 (1957).
72. PLENERT, H., HEINE, W.: *Normalwerte.* Berlin: Volk und Gesundheit 1969.

73. PRAETORIUS, E.: Überlebenszeit und Leistungsfähigkeit bei chemotherapeutisch behandelten Hämoblastosen. Dtsch. Arch. klin. Med. 209, 192 (1963).
74. RACE, R.B., SANGER, R.: Die Blutgruppen des Menschen. Thieme, Stuttgart 1958.
75. RAI, K.R.: CRONKITE, E.P. CHANANA, A.D., LEVY, R.N., PASTER-NACK, B.S.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 45 (1967).
76. RAI, K.R., SAWITSKY, A., CRONKITE, E.P., CHANANA, A.D., LEVY, R.N., PASTER-NACK, B.S.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia, Blood 46, 219-234 (1975).
77. RUDDERS, R.A.: B-lymphocyte subpopulations in chronic lymphocytic leukemia. Blood 47, 229 (1976).
78. RUNDLES, W.: Chronic lymphocytic leukemia. In: Hematology. (Eds. W.J. Williams, E. Beutler, A.J. Erslev, R.W. Rundles). S. 880. New York: McGraw-Hill 1972.
79. SCHIFFER, L.M.: Kinetics of chronic lymphocytic leukemia. Ser. Haemat. 1, 3 (1968).
80. SCHUMACHER, H.R., GINNS, D.A., WARREN, W.J.: Fungus infection complicating leukemia. Amer. J. med. Sci. 247, 313 (1964).
81. SCOTT, B.B., Leukaemia. Chronic lymphatic leukaemia. Lancet I, 1162 (1957).
82. SEIDEL, H.J.: Faktoren der Leukämogenese. In: Verh., dtsh. Ges. inn. Med. (Ed. B. Schlegel) S. 267. München: J.F. Bergmann Verlag 1973.
83. SHAW, R.K., SZWED, C., BOGGS, D.R., FAHEY, J.L., FREI, E., MORRISON, E., UTZ, E.P.: Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. Arch. intern. Med. 106, 467 (1960).
84. SHIMKIN, M.B., LUCIA, E.L., OPPERMAN, K.C., METTIER, S.: Lymphocytic leukemia: An analysis of frequency, distribution and mortality at the university of California Hospital. Ann. intern. Med. 39, 1254 (1953).
85. STACHER, A., WALDNER, R., THEML, H.: Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kieler Klassifikation: Lymphoplasmazytoides Lymphom (LPL) und chronisch lymphatische Leukämie (CLL). In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. (Ed. H. Löffler). S. 199. München: J.F. Lehmanns Verlag 1976
86. STEINKAMP, R.C., LAWRENCE, J.H., BORN, J.L.: Long term experiences with the use of P³² in treatment of chronic lymphocytic leukemia. J. nucl. Med. 4, 92 (1963).
87. STICH, W., LANGHAMMER, H.: Multiple Karzinome und Leukämie. München med. Wschr. 103, 502 (1961).

88. THEML, H.: Die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie. In: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. (Ed. B. Schlegel). S. 323. München: J.F. Bergmann Verlag 1973.
89. THEML, H.: Die chronische lymphatische Leukämie. In: Handbuch der inneren Medizin. II/6 (Ed. H. Begemann) Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1976.
90. THEML, H., BEGEMANN, H.: Die Bedeutung kinetischer und immunologischer Daten für ein pathomechanisches Verständnis und eine kritische Therapie von Lymphomen. In: Lymphozyt und klinische Immunologie (Ed. H. Theml, H. Begemann). S 140. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1975.
91. THEML, H., HÖFT, E., HELMBRECHT, H., BURGER, A., BREHM, G., KABOTH, W.: Der Stellenwert depletorischer Methoden in der Therapie von Nicht-Hodgkin-Lymphomen. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. (Ed. H. Löffler). S. 303. München: J.F. Lehmanns Verlag 1976.
92. THEML, H., TREPEL, F., SCHICK, P., KABOTH, W., BEGEMANN, H.: Kinetics of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia: Studies using continuous ^3H -Thymidine infusion in two patients Blood 42, 623 (1973).
93. THEML, H., SCHICK, P., TREPEL, F., HELTZEL, U., KABOTH, W., FLIEDNER, T.M., BEGEMANN, H.: Kinetik der nichtlymphatischen Leukozyten bei chronischer lymphatischer Leukämie (Abstr.). Blut 28, 217 (1974).
94. THOMAS, J.H., POWELL, D.E.B.: Blood disorders in the elderly Bristol: Wright 1971.
95. TREPEL, F.: Zellproliferation in malignen Lymphomen. In: Leukämien und maligne Lymphome (Ed. A. Stacher). S. 212. München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1972.
96. TREPEL, F.: Kinetik lymphatischer Zellen. In: Lymphozyt und klinische Immunologie. (Ed. H. Theml, H. Begemann). S. 16 Berlin-Heidelberg-New York Springer Verlag 1975.
97. TREPEL, F., SCHICK, P.: Proliferation und Wachstum von lymphatischen Zellpopulationen bei malignen Lymphomen. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. (Ed. H. Löffler). S 33. München: J.F. Lehmanns Verlag 1976.
98. ULTMANN, J.E., FISH, W., OSSERMANN, E., GELLHORN, A.: The clinical implications of hypogammaglobulinemia in patients with chronic lymphocytic leukemia und lymphocytic lymphosarcoma. Ann. Intern. Med. 51, 501 (1958).
99. UNDRITZ, E., SCHNYDER, F.: Vier Geschwister mit chronischer lymphatischer Leukämie. Schweiz. med. Wschr. 101, 1779 (1971).
100. VIDEBAEK, A.: Haematologi, 1 ed. København: Munksgaard 1961.

101. WAGNER, H., RÖLLINGHOFF, M.: Secondary cytotoxic allograft responses in vitro. II. Differentiation of memora T cells into cytotoxic T lymphocytes in the absende of cell proliferation. *Eruop. J. Immunol.* 6, 15 (1976).
102. WALFORD, R.L., TITTOR, W.: Der Einfluß des lymphatischen Systems auf den Alterungsvorgang. In: *Lymphozyt und klinische Immunologie*(Ed. H. Thelml, H. Begemann) S. 78. Berlin-Heidelberg-New York Springer Verlag 1975.
103. WARD, G.: The infective theory of acute leukaemia. *Brit. J. Childr. Dis.* 14, 10 (1917).
104. WASI, P., BLOCK, M.: The mechainism of the development of anemia in untreted chronic lymphatic leukemia. *Blood* 17, 596 (1961).
105. WESTERHAUSEN, M.: Immunglobulinveränderungen bei der chronischen Lymphadenose (CLL). In: *Leukämien und maligne Lymphome* (E.A. Stacher). München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1972 a.
106. WESTERHAUSEN, M.: Charakterisierung und Differenzierung der chronischen Lypadenose nach klinischen, immunologischen und zytologischen Gesichtspunkten. *Habilitationsschrift Freiburg* 1972 b.
107. Van de WIELE, R., LIEBERMAN, S.: In: *Biological activities of steroids in relation to cancer* (G. PINCUS, E.P. VOLLMER, Eds.) p 93. Academic Press New York: 1960.
108. WINTROBE, M.M.: *Clinical Hämatology* 6th London Kimpton 1967.
109. WINTROBE, M.M., Hasenbush L.L. *Chronic Leukemia: The early phase of chronic leukemias, the result of complicating infections; A study 86 adults.* *Arch. int. Med.* 64, 701 (1939).
110. WINTROBE, M.M., LEE, G.R., BOGGS, D.R., BITHELL, T.C., ATHENS, J.W., FOERSTER, J.: *Clinical Hematology*. Lea and Febinger, Philadelphia, 7. Ausgabe 1974.
111. ZIPPIN, C., CUTLER, S.J., REEVES, W.J., LUM, D.: Survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 42, 367 (1973).

Meinen besonderen Dank möchte ich
an dieser Stelle aussprechen:

Herrn Prof. Dr. H. Begemann
für die freundliche Überlassung des Themas

Herrn Dr. H. Theml
für seinen ständigen Beistand mit
Rat und Tat.

Lebenslauf

Ich wurde am 11. 04. 1948 in Bogen als Sohn des Maurermeisters Michael Helmbrecht und seiner Ehefrau Marianne, geb. Geiger, geboren.

Von 1954 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Oberalteich, trat anschließend in das mat.-nat. Gymnasium in Cham ein, wechselte 1966 in das mat.-nat. Ludwigsgymnasium in Straubing über und legte dort 1968 mein Abitur ab.

Im Herbst 1968 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mein Medizinstudium auf. Im Herbst 1969 bestand ich mein Vorphysikum und 1971 mein Physikum. Im Juni 1974 beendete ich meinen Studiengang mit dem medizinischen Staatsexamen, das ich mit "sehr gut" abschließen konnte.

Seit Januar 1974 bin ich mit meiner Frau Bianca, geb. Mailli, verheiratet.

Im Anschluß an das Staatsexamen absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit im Kreiskrankenhaus Kelheim, sowie im Landeskrankenhaus Sanderbusch.

Nach der Erteilung der ärztlichen Approbation im November 1975 wurde ich im Januar 1976 zur Ableistung meines Grundwehrdienstes zur Marine nach Wilhelmshaven einberufen. Nach meiner Entlassung im März 1977 werde ich meine Ausbildung zum Arzt für Chirurgie im Reinhard-Nieter-Krankenhaus Wilhelmshaven aufnehmen.

